(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 645 272**

(51) Int. CI.:

C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.02.2013 PCT/US2013/027391**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13126746**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.02.2013 E 13707525 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2817338**

(54) Título: **Moduladores de DLL3 y procedimientos de utilización**

(30) Prioridad:

24.02.2012 US 201261603173 P
29.10.2012 US 201261719803 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2017

(73) Titular/es:

ABBVIE STEMCENTRX LLC (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064-6400 , US

(72) Inventor/es:

STULL, ROBERT, A.;
SAUNDERS, LAURA;
DYLLA, SCOTT, J.;
FOORD, ORIT;
LIU, DAVID;
TORGOV, MICHAEL y
SHAO, HUI

(74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

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

Moduladores de DLL3 y procedimientos de utilización

[**0001]** La presente solicitud se refiere generalmente a nuevos compuestos, composiciones y procedimientos de su uso en el diagnóstico, prevención, tratamiento o mejora de trastornos proliferativos y cualquier expansión, recurrencia, recaída o metástasis de los mismos. En un aspecto amplio, la presente descripción se refiere al uso de moduladores de ligando 3 tipo delta (DLL3), incluyendo anticuerpos anti-DLL3 y construcciones de fusión, para el tratamiento, diagnóstico o profilaxis de trastornos neoplásicos. Los ejemplos seleccionados de la presente descripción proporcionan el uso de dichos moduladores de DLL3, incluyendo conjugados de fármacos de anticuerpos, para el tratamiento inmunoterapéutico de tumores malignos que comprende preferiblemente una reducción en la frecuencia de células iniciadoras de tumores.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La diferenciación de células madre y progenitoras y la proliferación celular son procesos continuos normales que actúan en concierto para apoyar el crecimiento del tejido durante la organogénesis y el reemplazo y la reparación celular de la mayoría de los tejidos durante la vida de todos los organismos vivos. En el curso normal de los acontecimientos, la diferenciación y la proliferación celular están controladas por numerosos factores y señales que están generalmente equilibrados para mantener las decisiones del destino celular y la arquitectura del tejido. Por lo tanto, en gran medida, es este microambiente controlado que regula la división celular y la maduración del tejido donde las señales se generan adecuadamente en función de las necesidades del organismo. En este aspecto, la proliferación y la diferenciación celular normalmente se produce sólo cuando sea necesario para la sustitución de las células dañadas o moribundas o para el crecimiento. Desafortunadamente, la alteración de la proliferación y/o diferenciación celular puede ser resultado de una miríada de factores que incluyen, por ejemplo, la subabundancia o sobreabundancia de diversos productos químicos de señalización, la presencia de microambientes alterados, mutaciones genéticas o alguna combinación de los mismos. Cuando la proliferación y/o diferenciación celular normal se perturba o de alguna manera se altera puede conducir a diversas enfermedades o trastornos, que incluyen trastornos proliferativos, tales como cáncer.

[**0003**] Los tratamientos convencionales para el cáncer incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía, inmunoterapia (por ejemplo, modificadores de la respuesta biológica, vacunas o agentes terapéuticos dirigidos) o combinaciones de los mismos. Desafortunadamente, ciertos tipos de cáncer no son sensibles o son mínimamente sensibles a este tipo de tratamientos. Por ejemplo, en algunos pacientes, los tumores muestran mutaciones de genes que hacen que no sean sensibles, a pesar de la eficacia general de las terapias seleccionadas. Por otra parte, dependiendo del tipo de cáncer y la forma que toman algunos tratamientos disponibles, como la cirugía, pueden no ser alternativas viables. Las limitaciones inherentes en la norma actual de los productos terapéuticos de tratamiento son particularmente evidentes cuando se intentan tratar pacientes que han sido sometidos a tratamientos anteriores y han recaído posteriormente. En tales ejemplos, los regímenes terapéuticos fallidos y el resultante deterioro del paciente pueden contribuir a tumores refractarios que a menudo se manifiestan como una enfermedad relativamente agresiva que en última instancia resulta ser incurable. Aunque ha habido grandes mejoras en el diagnóstico y tratamiento del cáncer en los últimos años, las tasas de supervivencia global para muchos tumores sólidos se han mantenido prácticamente sin cambios, debido al fracaso de las terapias existentes para prevenir la recaída, recidiva tumoral y la metástasis. Por lo tanto, sigue siendo un reto desarrollar terapias más específicas y potentes para trastornos proliferativos. El documento WO2011/093097 se refiere a un anticuerpo anti-DLL3. Se proporciona un agente contra el cáncer que comprende el anticuerpo.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCIÓN

[0004] La invención se define mediante las reivindicaciones.

[**0005**] Estos y otros objetivos se proporcionan por la presente descripción que, en un sentido amplio, se refiere a procedimientos, compuestos, composiciones y artículos de fabricación que pueden usarse en el tratamiento de trastornos asociados con DLL3 (por ejemplo, trastornos proliferativos o trastornos neoplásicos). A tal fin, la presente descripción proporciona moduladores de ligando 3 de tipo delta (o DLL3) que se reconocen eficazmente las células tumorales y/o células madre cancerosas y pueden usarse para tratar a pacientes que sufren de una amplia variedad de tumores malignos. Como se discutirá con más detalle en el presente documento, existen al menos dos isoformas de DLL3 de origen natural o variantes y los moduladores descritos pueden comprender o asociarse selectivamente con una isoforma u otra o ambas. Además, en ciertas realizaciones, los moduladores de DLL3 descritos pueden reaccionar adicionalmente con uno o más miembros de la familia de DLL (por ejemplo, DLL^1 o DLL4) o, en otras realizaciones, pueden generarse y seleccionarse para asociarse o reaccionar exclusivamente con una o más de isoformas de DLL3. En cualquier caso, los moduladores pueden comprender cualquier compuesto que reconoce, compite, agoniza, antagoniza, interactúa, se une o se asocia con un determinante genotípico o fenotípico de DLL3 (o fragmento del mismo) y modula, ajusta, altera, regula, cambia o modifica el impacto de la proteína DLL3 en una o más vías fisiológicas y/o elimina las células asociadas a DLL3. Por lo tanto, en un sentido amplio, la presente descripción está generalmente dirigida a moduladores de DLL3 aislados y usos de los mismos. En ejemplos

preferidos la descripción se dirige más particularmente a moduladores de DLL3 aislados que comprenden anticuerpos (es decir, anticuerpos que se unen inmunopreferencialmente, reaccionan con o se asocian con al menos una isoforma de DLL3) que, en ejemplos particularmente preferidas, están asociados o conjugados a uno o más agentes citotóxicos. Por otra parte, tal como se ha discutido extensamente más adelante, tales moduladores se pueden usar para proporcionar composiciones farmacéuticas útiles para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de trastornos proliferativos incluyendo el cáncer.

[0006] En los ejemplos seleccionados de la descripción, los moduladores de DLL3 pueden comprender un polipéptido DLL3 o fragmentos del mismo, ya sea en una forma aislada o fusionado o asociado con otros restos (por ejemplo, Fc-DLL3, PBG-DLL3 o DLL3 asociados con un resto de reconocimiento). En otros ejemplos seleccionados, los moduladores de DLL3 pueden comprender antagonistas de DLL3 que, para los fines de la presente solicitud, se emplean para referirse a cualquier construcción o compuesto que reconoce, compite, interactúa, se une o se asocia con DLL3 y neutraliza, elimina, reduce, sensibiliza, reprograma, inhibe o controla el crecimiento de células neoplásicas incluyendo células iniciadoras del tumor. En los ejemplos preferidos, los moduladores de DLL3 de la presente descripción comprenden anticuerpos anti-DLL3, o fragmentos o derivados de los mismos, que de forma inesperada, se ha encontrado que silencian, neutralizan, reducen, disminuyen, agotan, moderan, disminuyen, reprograman, eliminan, o de otra manera inhiben la capacidad de las células iniciadoras de tumores para propagar, mantener, ampliar, proliferar o de otra manera facilitan la supervivencia, recurrencia, regeneración y/o metástasis de las células neoplásicas. En ejemplos particularmente preferidos, los anticuerpos o fragmentos inmunorreactivos pueden estar asociados con, o conjugados con, uno o más agentes contra el cáncer (por ejemplo, un agente citotóxico).

[**0007**] Con respecto a tales moduladores, se entenderá que los anticuerpos compatibles pueden adoptar cualquiera de un número de formas incluyendo, por ejemplo, anticuerpos policlonales y monoclonales, anticuerpos quiméricos, con CDR injertadas, humanizados y humanos, y fragmentos inmunorreactivos y/o variantes de cada uno de los anteriores. Las realizaciones preferidas comprenderán anticuerpos que son relativamente no inmunogénicos tal como construcciones humanizadas o completamente humanas. Por supuesto, en vista de la presente descripción, los expertos en la técnica podrían identificar fácilmente una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR) asociadas con regiones variables de cadena pesada y ligera de los moduladores anticuerpos de DLL3 y utilizar esas CDR para diseñar o fabricar anticuerpos quiméricos, humanizados o injertados con CDR sin experimentación indebida. Por consiguiente, en ciertos ejemplos preferidos el modulador de DLL3 comprende un anticuerpo que incorpora una o más regiones determinantes de complementariedad (CDR) según se define en las figuras 11A y 11B y derivados de regiones variables murinas de cadena contigua ligera (figura 11 A) o pesada (figura 11B) (SEQ ID NOS: 20 a 203) establecidos en las mismas. Tales regiones variables con CDR injertadas se muestran también en la Figura 11 que comprende las SEQ ID NOS: 204-213. En ejemplos preferidos, tales anticuerpos comprenderán anticuerpos monoclonales y, en los ejemplos incluso más preferidos, comprenderán anticuerpos quiméricos, con CDR injertadas o humanizados.

[0008] Los ejemplos de secuencias de ácidos nucleicos que codifican cada una de las secuencias de aminoácidos expuestas en las figuras 11A y Fig 11B están adjuntos al presente documento en la lista de secuencias y comprenden las SEQ ID NOS: 220 a 413. A este respecto, se entenderá que la descripción comprende además moléculas de ácido nucleico (y constructos, vectores y células huésped asociados) que codifican las secuencias de aminoácidos de la región variable de anticuerpo descritas, incluyendo las expuestas en la lista de secuencias adjunta. Más particularmente, en los ejemplos seleccionados, los moduladores de DLL3 compatibles pueden comprender un anticuerpo que tiene una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada en la que dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32 , SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEC ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO : 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEC TD NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78 SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SE Q ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162 SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO : 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO :: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200 y SEQ ID NO: 202 y en la que dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO:

55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID N O: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201 y SEQ ID NO: 203. En otros ejemplos preferidos, los moduladores seleccionados comprenderán regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden 65, 70, 75 o 80% de identidad con las secuencias murinas mencionadss. En aún otros ejemplos, los moduladores comprenderán regiones variables de cadena pesada y ligera que comprenden 85, 90 o incluso 95% de identidad con las secuencias murinas descritas.

[0009] En otros ejemplos preferidos, los moduladores seleccionados comprenderán una o más CDR obtenidas a partir de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena ligera y pesada anteriores. Por consiguiente, los ejemplos seleccionados de la descripción incluyen un modulador de DLL3 que comprende una o más CDR de una cualquiera de las SEQ ID NOS: 20 a 203. En aún otros ejemplos, los moduladores de la presente descripción comprenderán cualquier anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo que compite por la unión con cualquiera de los moduladores anteriores.

[0010] Otro ejemplo de la descripción comprende moduladores obtenidos o derivados de SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, S16.15, Sic16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16. 35, SC16.36, SC16.38, SC16.39, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16. 80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16. 125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 y SC16.150. En otros ejemplos la descripción comprenderá un modulador de DLL3 que tiene una o más CDR de cualquiera de los moduladores antes mencionados.

[0011] En aún otros ejemplos compatibles, la presente descripción comprenderá los moduladores de DLL3 con CDR injertadas o humanizados hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 y hSC16.56. Aún otros ejemplos se dirigen a un modulador de DLL3 que comprende un anticuerpo humanizado en el que dicho anticuerpo humanizado comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada en el que dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210 y SEQ ID NO: 212 y en el que dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos expuestas en SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211 y SEQ ID NO: 213. Además, como se describe inmediatamente antes, las secuencias de ácidos nucleicos que codifican las regiones variables de cadena pesada y ligera humanizadas se exponen en la lista de secuencias adjunta como SEQ ID NOS: 404-413.

[0012] Además de los aspectos antes mencionados, otros ejemplos preferidos de la presente descripción comprenderán moduladores de DLL3 asociados o conjugados con uno o más fármacos para proporcionar conjugados de modulador que pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de trastornos proliferativos (solo o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos). Más en general, una vez que los moduladores de la descripción se han fabricado y seleccionado, se pueden ligar, fusionar, conjugar con (por ejemplo, covalentemente o no covalentemente) o en cualquier caso asociarse con restos farmacéuticamente activos o de diagnóstico o modificadores biocompatibles. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "conjugado" o "modulador conjugado" o "conjugado de anticuerpo" se utilizará ampliamente y pretende significar cualquier molécula o fármaco biológicamente activo o detectable asociado con los moduladores descritos, independientemente del procedimiento de asociación. A este respecto, se entenderá que tales conjugados pueden, además de los moduladores descritos, comprender péptidos, polipéptidos, proteínas, profármacos que se metabolizan a un agente activo in vivo, polímeros, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, agentes de unión, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas y radioisótopos. Por otra parte, como se indicó anteriormente, el conjugado seleccionado puede estar covalente o no covalentemente asociado con, o unido a, el modulador y exhiben diversas relaciones molares estequiométricas en función, al menos en parte, del procedimiento utilizado para efectuar la conjugación.

[0013] Los aspectos particularmente preferidos de la presente invención comprenderán conjugados de modulador y

anticuerpos o conjugados de anticuerpo-fármaco que pueden usarse para el diagnóstico y/o tratamiento de trastornos proliferativos. Tales conjugados pueden ser representados por la fórmula M-[L-D]$_n$ donde M representa un modulador descrito o resto de unión a diana, L es un enlazador o unidad enlazadora opcional, D es un fármaco o profármaco compatible y n es un número entero de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Se entenderá que, a menos que dicten lo contrario por el contexto, se entenderá que los términos "conjugado anticuerpo-fármaco" o "ADC" o la fórmula M-[L-D]$_n$ abarcará conjugados que comprenden restos tanto terapéuticos como de diagnóstico. En tales ejemplos, los compuestos conjugados anticuerpo-fármaco comprenderán típicamente anti-DLL3 como la unidad de modulador (M), un resto terapéutico o de diagnóstico (D), y opcionalmente un enlazador (L) que une el fármaco y el agente de unión a antígeno. En un ejemplo preferido, el anticuerpo es un mAb DLL3 que comprende al menos una CDR de las regiones variable sde cadena pesada y ligera, tal como se describe anteriormente.

[**0014]** Como se indicó anteriormente, un aspecto de la invención puede comprender la asociación terapéutica inesperada de polipéptidos DLL3 con células madre cancerosas. Por lo tanto, en algunos otros ejemplos, la descripción comprenderá un modulador de DLL3 que reduce la frecuencia de células iniciadoras del tumor tras la administración a un sujeto. Preferiblemente, la reducción en la frecuencia se determinará utilizando análisis de dilución limitante in vitro o in vivo. En ejemplos particularmente preferidos, tales análisis se puede realizar usando análisis de dilución limitante in vivo que comprende el trasplante de células tumorales humanas vias en ratones inmunocomprometidos (por ejemplo, véase el Ejemplo 17 más abajo). Alternativamente, el análisis de dilución limitante se puede realizar usando un análisis de dilución limitante in vitro que comprende la deposición de la dilución limitante de las células tumorales humanas vivas en condiciones de soporte de colonias in vitro. En cualquier caso, el análisis, cálculo o cuantificación de la reducción en la frecuencia comprenderán preferiblemente el uso de estadísticas de distribución de Poisson para proporcionar una contabilidad exacta. Se entenderá que, si bien se prefieren tales procedimientos de cuantificación, también se pueden utilizar otras metodologías con menor trabajo como citometría de flujo o inmunohistoquímica para proporcionar los valores deseados y, en consecuencia, se contemplan expresamente dentro del alcance de la presente descripción. En tales ejemplos, la reducción en la frecuencia se puede determinar usando análisis de citometría de flujo o detección inmunohistoquímica de marcadores de superficie de células tumorales conocidas para enriquecer células iniciadoras de tumores.

[0015] Como tal, otro ejemplo preferido de la presente descripción comprende un procedimiento para tratar un trastorno asociado a DLL3 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de DLL3 a un sujeto en necesidad del mismo mediante el cual la frecuencia de células iniciadoras del tumor se reduce. Preferiblemente, el trastorno asociado a DLL3 comprende un trastorno neoplásico. De nuevo, la reducción en la frecuencia de células iniciadoras de tumores preferiblemente se determinará utilizando análisis de dilución limitante in vitro o in vivo.

[0016] A este respecto, se entenderá que la presente invención se basa, al menos en parte, en el descubrimiento de que los inmunógenos de DLL3 están terapéuticamente asociados con células que perpetúan los tumores (es decir, células madre cancerosas) que están implicadas en la etiología de diversas trastornos proliferativos, incluyendo neoplasia. Más específicamente, la presente solicitud demuestra, de forma inesperada, que la administración de diversos moduladores de DLL3 de ejemplo pueden mediar, reducir, agotar, inhibir o eliminar la señalización tumorigénica por las células iniciadoras del tumor (es decir, reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores). Esta señalización reducida, ya sea por agotamiento, neutralización, reducción, eliminación, reprogramación o silenciamiento de las células iniciadoras de tumor o mediante la modificación de la morfología celular tumoral (por ejemplo, la diferenciación inducida, interrupción del nicho), a su vez permite el tratamiento más eficaz de los trastornos asociados con DLL3 mediante la inhibición de la tumorigénesis, mantenimiento del tumor, expansión y/o metástasis y recurrencia.

[**0017]** Además de la mencionada asociación con las células madre del cáncer, existe evidencia de que las isoformas de DLL3 pueden estar implicadas en el crecimiento, la recurrencia o el potencial metastásico de los tumores que comprenden o que presentan características neuroendocrinas o determinantes (genotípicas o fenotípicas). Para los fines de la presente invención, tales tumores comprenderán tumores neuroendocrinos y tumores pseudoneuroendocrinos. La intervención en la proliferación de tales células tumorigénicas utilizando los moduladores de DLL3 novedosos descritos en este documento, por lo tanto, puede mejorar o tratar un trastorno por más de un mecanismo (por ejemplo, reducción de células iniciadoras de tumores y la interrupción de la vía de señalización oncogénica) para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos. Aún otros ejemplos preferidos pueden sacar ventaja de la internalización celular de la proteína DLL3 de superficie celular para suministrar un agente contra el cáncer mediado por modulador. A este respecto, se entenderá que la presente descripción no está limitada por ningún mecanismo particular de acción, sino que más bien abarca el amplio uso de los moduladores descritos para tratar trastornos asociados con DLL3 (incluyendo varias neoplasias).

[0018] Por lo tanto, en otros ejemplos, la presente descripción comprenderá el uso de los moduladores descritos para tratar tumores que comprenden características neuroendocrinas en un sujeto en necesidad de los mismos. Por supuesto, los mismos moduladores se pueden utilizar para la profilaxis, el pronóstico, el diagnóstico, el teragnóstico, la inhibición o el mantenimiento de estos mismos tumores.

[**0019**] Otros aspectos de la presente descripción explotan la capacidad de los moduladores descritos de alterar potencialmente vías oncogénicas (por ejemplo, Notch), mientras que simultáneamente silencian las células iniciadoras de tumores. Tales moduladores de DLL3 multiactivos (por ejemplo, antagonistas de DLL3) pueden resultar ser particularmente eficaces cuando se utilizan en combinación con el estándar de agentes terapéuticos contra el cáncer o agentes para la reducción de volumen. Por consiguiente, los ejemplos preferidos de la presente descripción comprenden el uso de los moduladores descritos como agentes anti-metastáticos para terapia de mantenimiento después de los tratamientos iniciales. Además, se pueden usar dos o más antagonistas de DLL3 (por ejemplo anticuerpos que se unen específicamente a dos epítopos discretos en DLL3) en combinación según las presentes enseñanzas. Por otra parte, como se discute con cierto detalle a continuación, los moduladores de DLL3 de la presente descripción se pueden utilizar en un estado conjugado o no conjugado y, opcionalmente, como un agente sensibilizante en combinación con una variedad de agentes contra el cáncer químicos o biológicos.

[0020] Según otro ejemplo preferido, la presente descripción comprende un procedimiento de sensibilización de un tumor en un sujeto para el tratamiento con un agente contra el cáncer que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3 a dicho sujeto. Otros ejemplos comprenden un procedimiento para reducir la metástasis o recurrencia del tumor después del tratamiento, que comprende administrar un modulador de DLL3 a un sujeto en necesidad del mismo. En un ejemplo particularmente preferido de la descripción, el modulador de DLL3 dará lugar específicamente a una reducción de la frecuencia de células iniciadoras de tumores tal como se determina usando análisis de dilución limitante in vitro o in vivo.

[0021] Más generalmente, los ejemplos preferidos de la descripción comprenden un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado a DLL3 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3 al sujeto. En ejemplos particularmente preferidos, el modulador de DLL3 estará asociado (por ejemplo, conjugado) con un agente contra el cáncer . En aún otros ejemplos, el modulador de DLL3 se internalizará después de la asociación o unión con DLL3 sobre o cerca de la superficie de la célula. Además, los aspectos beneficiosos de la presente invención, incluyendo cualquier alteración de las vías de señalización y los beneficios colaterales, se pueden conseguir si el tejido tumoral del sujeto muestra elevados niveles de DLL3 o niveles reducidos o disminuidos de DLL3 en comparación con el tejido normal adyacente. Ejemplos particularmente preferidos comprenderán el tratamiento de trastornos que presentan niveles elevados de DLL3 en células tumorigénicas en comparación con el tejido normal o células no tumorigénicas.

[0022] En otro ejemplo, la presente descripción comprenderán un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece trastorno neoplásico que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de DLL3 de internalización. Los ejemplos preferidos comprenderán la administración de los moduladores de anticuerpo de internalización en los que los moduladores se conjugan o asocian con un agente citotóxico.

[0023] Otros ejemplos se refieren a un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno asociado a DLL3 que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de DLL3 en disminución.

[**0024**] En otro ejemplo, la presente descripción proporciona procedimientos de la terapia de mantenimiento en el que los efectores o moduladores descritos se administran durante un período de tiempo después de un procedimiento inicial (por ejemplo, quimioterapéuticos, radiación o cirugía) diseñado para eliminar al menos una porción de la masa tumoras. Tales regímenes de mantenimiento terapéuticos se pueden administrar durante un período de semanas, un periodo de meses o incluso un período de años en los que los moduladores de DLL3 pueden actuar profilácticamente para inhibir la metástasis y/o la recurrencia del tumor. En aún otros ejemplos, los moduladores descritos pueden ser administrados en concierto con los regímenes para la reducción de volumen conocidos para prevenir o retardar la metástasis, mantener el tumor o recurrencia.

[0025] Como se ha mencionado anteriormente a los moduladores de DLL3 de la presente descripción puede estar fabricado y/o seleccionado para reaccionar con ambas isoformas de DLL3 o una sola isoforma de la proteína o, a la inversa, puede comprender un modulador de pan-DLL que reacciona o se asocia con al menos un miembro de la familia DLL adicional además de DLL3. Más específicamente, los moduladores preferidos, tales como los anticuerpos pueden ser generados y seleccionados de manera que reaccionan con los dominios (o epítopos en el mismo) que sos mostrados por DLL3 solamente o con dominios que son al menos algo conservados a través de varios o todos los miembros de la familia DLL.

[**0026**] En aún otros ejemplos preferidos, los moduladores se asociarán o unirán a un epítopo, porción, motivo o dominio específico de DLL3. Como se discutirá en detalle a continuación, las isoformas de DLL3 incorporan una región extracelular idéntica (véase la Figura 1F) que comprende al menos un dominio N-terminal, un dominio DSL (Delta/setRate/lag-2) y seis dominios de tipo EGF (es decir, EGF1 - EGF6). Por consiguiente, en ciertos ejemplos, los moduladores se unirán o asociarán con el dominio N-terminal de DLL3 (es decir, los aminoácidos 27 a 175 en la proteína madura), mientras que en otros ejemplos seleccionados, los moduladores se asociarán con el dominio DSL (es decir, los aminoácidos 176-215) o epítopo en el mismo. Otros ejemplos de la presente descripción comprenden moduladores que se asocian o se unen a un epítopo específico situado en un dominio particular de tipo EGF de

DLL3. En este sentido, el modulador particular puede asociarse o unirse a un epítopo localizado en EGF1 (aminoácidos 216-249), EGF2 (aminoácidos 274-310), EGF3 (aminoácidos 312-351), EGF4 (aminoácidos 353-389), EGF5 (aminoácidos 391-427) o EGF6 (aminoácidos 429-465). Por supuesto, se entenderá que cada uno de los dominios mencionados anteriormente puede comprender más de un epítopo y/o más de un grupo ("bin"). En ejemplos particularmente preferidos, la descripción comprenderá un modulador que se une, reacciona o se asocia con el dominio DSL o un epítopo en el mismo. En otros ejemplos preferidos, la descripción comprenderá moduladores que se unen, reaccionan o asocian con un dominio de tipo EGF en particular o un epítopo en el mismo. En aún otros ejemplos preferidos, los moduladores se unirán, reaccionarán o asociarán con el dominio N-terminal o un epítopo en el mismo.

[**0027**] Con respecto a "grupos" de moduladores o anticuerpos se entenderá que el antígeno DLL3 puede analizarse o mapearse a través de la unión competitiva a antígeno usando técnicas reconocidas en el sector para definir los grupos específicos situados en o a lo largo de la proteína. Aunque se discute con más detalle en este documento y se muestra en los Ejemplos 9 y 10 a continuación, dos anticuerpos (uno de los cuales puede denominarse un "anticuerpo de referencia", "anticuerpo delineante del grupo" o "anticuerpo delineante") pueden considerarse en el mismo grupo si compiten entre sí por la unión al antígeno diana. En tales ejemplos, los epítopos de anticuerpos en cuestión pueden ser idénticos, sustancialmente idénticos o lo suficientemente próximos (ya sea en un sentido lineal en la que están separados por unos pocos aminoácidos o conformacionalmente) de modo que ambos anticuerpos son estéricamente o electrostáticamente inhibidos o impedidos para unirse al antígeno. Tales grupos definidos pueden estar generalmente asociados con ciertos dominios DLL3 (por ejemplo, el anticuerpo de referencia se unirá con un epítopo contenido en un dominio específico), aunque la correlación no es siempre precisa (por ejemplo, puede haber más de un grupo en un dominio o el grupo puede definirse conformacionalmente y comprender más de un dominio). Se entenderá que los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente la relación entre los dominios DLL3 y los grupos determinados empíricamente.

[0028] Con respecto a la presente descripción, el análisis de unión competitiva utilizando técnicas reconocidas en la técnica (por ejemplo, ELISA, resonancia de plasmón superficial o interferometría de biocapa) definió al menos nueve grupos distintos, cada uno de los cuales se encontró que contenía un número de moduladores de anticuerpo. Para los fines de la presente descripción, los nueve grupos se denominan grupo A a grupo I. Por lo tanto, en ejemplos seleccionados, la presente descripción comprenderá un modulador que reside en un grupo seleccionado del grupo que consiste en grupo A, grupo B, grupo C, grupo D, grupo E, grupo F, grupo G, grupo H y grupo I. En otros ejemplos, la presente descripción comprende un modulador que reside en un grupo definido por un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC16.3, SC16.4, SC16 0.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23 , SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.39, SC16.41, SC16.42, SC16 0.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.94, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16 0.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16. 130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 y SC16.150. En aún otros ejemplos, la descripción comprenderá moduladores de grupo A, moduladores de grupo B, moduladores de grupo C, moduladores de grupo D, moduladores de grupo E, moduladores de grupo F, moduladores de grupo G, moduladores de grupo H o moduladores de grupo I. Sin embargo, otros ejemplos preferidos comprenderán un modulador de anticuerpo de referencia y cualquier anticuerpo que compite con el anticuerpo de referencia.

[0029] El término "completar" o "completar el anticuerpo" cuando se utiliza en el contexto de los moduladores descritos significa la competencia de unión entre los anticuerpos tal como se determina mediante un ensayo en el que un anticuerpo de referencia o fragmento inmunológicamente funcional evita o inhibe sustancialmente (por ejemplo, mayor que 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90%) la unión específica de un anticuerpo de prueba a un antígeno habitual. Los procedimientos compatibles para determinar dicha competencia comprenden técnicas conocidas, tales como, por ejemplo, interferometría de biocapa, resonancia de plasmón superficial, citometría de flujo, ELISA competitivo, etc.

[0030] Además de los moduladores antes mencionados, en los ejemplos seleccionados, la descripción comprende un modulador de pan-DLL que se asocia con DLL3 y al menos otro miembro de la familia de DLL. En otros ejemplos seleccionados, la descripción comprende un modulador de DLL3 que inmunoespecíficamente se asocia con una o más isoformas de DLL3, pero no se asocia inmunoespecíficamente con cualquier otro miembro de la familia DLL. En aún otros ejemplos, la presente descripción comprende un procedimiento de tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de pan-DLL. Aún otros ejemplos comprenden un procedimiento de tratamiento de un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de DLL3 que inmunoespecíficamente se asocia con una o más isoformas de DLL3, pero no se asocia inmunoespecíficamente con cualquier otro miembro de la familia de DLL.

[**0031**] Más allá de los usos terapéuticos mencionados anteriormente, también se entenderá que los moduladores de la presente descripción pueden utilizarse para detectar, diagnosticar o clasificar los trastornos relacionados con DLL3 y, en particular, trastornos proliferativos. También pueden usarse en el pronóstico y/o teragnóstico de tales trastornos. En algunos ejemplos el modulador se puede administrar al sujeto y se detecta o monitoriza in vivo. Los expertos en la técnica entenderán que tales moduladores pueden estar marcados o asociados con efectores, marcadores o informadores, tal como se describe a continuación y detectarse usando uno cualquiera de una serie de técnicas estándar (por ejemplo, resonancia magnética, tomografía CAT, PET, etc.).

[0032] Por lo tanto, en algunos ejemplos la descripción comprenderán un procedimiento de diagnóstico, detección o monitorización de un trastorno asociado con DLL3 *in vivo* en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3.

[**0033**] En otros ejemplos, los moduladores pueden usarse en un entorno de diagnóstico *in vitro* utilizando procedimientos reconocidos en la técnica (por ejemplo, inmunohistoquímica o IHC). Como tal, un ejemplo preferido comprende un procedimiento de diagnóstico de un trastorno hiperproliferativo en un sujeto en necesidad del mismo que comprende las etapas de:
a. obtener una muestra de tejido de dicho sujeto;
b. poner en contacto la muestra de tejido con al menos un modulador de DLL3; y
c. detectar o cuantificar el modulador de DLL3 asociado con la muestra.

[0034] Dichos procedimientos pueden discernirse fácilmente en conjunción con la presente solicitud y se pueden realizar fácilmente utilizando tecnología comercial generalmente disponible, tales como lectores automáticos de placas, sistemas informadores dedicados, etc. En ejemplos seleccionados, el modulador de DLL3 estará asociado con las células que perpetúan el tumor (es decir, células madre cancerosas) presentes en la muestra. En otros ejemplos preferidos, la etapa de detección o de cuantificación comprenderá una reducción de la frecuencia de células iniciadoras de tumores que puede se monitorizada, tal como se describe en el presente documento.

[0035] De manera similar, la presente descripción también proporciona kits o dispositivos y procedimientos asociados que son útiles en el diagnóstico y monitorización de los trastornos asociados a DLL3, tal como el cáncer. Para este fin, la presente descripción proporciona preferiblemente un artículo de fabricación útil para detectar, diagnosticar o tratar trastornos asociados a DLL3 que comprenden un recipiente que contiene un modulador de DLL3 y materiales de instrucción para el uso de dicho modulador de DLL3 para tratar, controlar o diagnosticar el trastorno asociado a DLL3. En ejemplos seleccionados, los dispositivos y procedimientos asociados comprenderán la etapa de poner en contacto al menos una célula de tumor circulante.

[0036] Otros ejemplos preferidos de la descripción también explotan las propiedades de los moduladores descritos como un instrumento útil para identificar, caracterizar, aislar, seccionar o enriquecer poblaciones o subpoblaciones de células iniciadoras del tumor a través de procedimientos, tales como inmunohistoquímica, análisis citométrico de flujo, incluyendo clasificación de células activada por fluorescencia (FACS) o seccionamiento mediado por láser.

[**0037**] Como tal, otro ejemplo preferido de la presente descripción se dirige a un procedimiento de identificar, aislar, seccionar o enriquecer una población de células iniciadoras de tumores que comprende la etapa de poner en contacto dichas células iniciadoras de tumores con un modulador de DLL3.

[0038] Lo anterior es un resumen y por lo tanto contiene, por necesidad, simplificaciones, generalizaciones y omisiones de detalles; en consecuencia, los expertos en la técnica entenderán que el resumen es sólo ilustrativo y no pretende ser en modo alguno limitativo. Otros aspectos, características y ventajas de los procedimientos, composiciones y/o dispositivos y/o otra materia descritos en este documento se pondrán de manifiesto en las enseñanzas establecidas en este documento. Se proporciona el resumen para introducir una selección de conceptos en una forma simplificada que se describen más adelante en la descripción detallada. Este resumen no tiene la intención de identificar características clave o características esenciales de la materia reivindicada, ni pretende ser utilizado como una ayuda al determinar el alcance de la materia reivindicada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0039]
Las Figuras 1A - 1F son diversas representaciones de DLL3 incluyendo el ácido nucleico o secuencias de aminoácidos en la que los ARNm de longitud completa que contienen los ORFs (subrayado) que codifican isoformas DLL3 se representan en la figura 1A y figura 1B (SEQ ID NOS: 1 y 2), las figuras 1C y 1D proporcionan la traducción de las ORFs indicados en las figuras 1A y 1B (SEQ ID NOS: 3 y 4), respectivamente, con residuos subrayados indicando el dominio transmembrana predicho que atraviesa cada isoforma de la proteína, la figura 1E muestra el alineamiento de las dos isoformas de la proteína para ilustrar las diferencias de secuencia en los extremos citoplasmáticos de cada isoforma, de nuevo con los residuos subrayados indicando el dominio transmembrana predicho y la figura 1F proporciona una representación esquemática de la región extracelular de la proteína DLL3 que ilustra las posiciones de los diferentes dominios;
Las figuras 2A y 2B son representaciones tabulares del porcentaje de identidad en el nivel de proteína entre DLL3 y

otros miembros de la familia de tipo Delta en el genoma humano (Figura 2A), o la isoforma humana más cercana de DLL3 y proteínas DLL3 de mono rhesus, de ratón y de rata (Figura 2B);

La figura 3 ilustra esquemáticamente las interacciones genéticas entre varios genes "maestros" relevantes a las opciones de destino celular que conducen a fenotipos neuroendocrinos o no neuroendocrinos (flechas que indican la promoción de la expresión génica y flechas barradas indican la inhibición de la expresión génica), en el que la expresión del factor de transcripción ASCL1 tanto inicia una cascada de genes (flecha abierta) que conduce a un fenotipo neuroendocrino y al mismo tiempo la activación de DLL3, que a su vez suprime NOTCH1 y su efector HES1, ambos de los cuales son normalmente responsables de la supresión de ASCL1 y la activación de cascadas de genes que lleva a una fenotipo no neuroendocrino;

Las figuras 4A y 4B son representaciones tabular (Fig. 4A) y gráfica (Fig. 4B) de los niveles de expresión génica de DLL3 y, en la figura 4A, otros genes de la ruta Notch o genes asociados con un fenotipo neuroendocrino como se mide usando transcriptoma toda secuenciación (sólido) de ARN derivado de las subpoblaciones de células tumorales o tejidos normales;

La figura 5 es una representación gráfica de los niveles relativos de expresión de ARNm DLL3 transcripción variantes 1 y 2 como se determina por toda transcriptoma secuenciación (sólido) en xenoinjerto no tradicional seleccionado (NTX) tumores derivados de cánceres de pulmón;

Las figuras 6A – 6D muestran los datos de expresión de genes y la agrupación de los tumores que exhiben características neuroendocrinas en el que Figura 6A representa agrupamiento no supervisado de los perfiles de microarrays para 46 líneas tumorales y 2 tejidos normales que comprenden tumores seleccionados y tejidos normales de control, las figuras 6B y 6C son representaciones tabulares de los valores de intensidad normalizados correspondientes a los niveles de expresión relativos de los genes seleccionados relacionados con fenotipos neuroendocrinos (Figura 6B) o la vía de señalización Notch (Figura 6C) en la que las células no sombreadas y números relativamente bajos indican poco o ningún expresión y células más oscuras y números relativamente altos indican mayores niveles de expresión y la Figura 6D es una representación gráfica que muestra niveles relativos de expresión de HES6 mRNA en diversos tumores y tejidos normales como se mide usando QRT-PCR;

La figura 7 es una representación gráfica que muestra niveles relativos de expresión de las transcripciones DLL3 medido por qRT-PCR en una variedad de muestras de ARN aisladas a partir de tejidos normales, primaria, especímenes tumorales del paciente unpassaged (denotados con "p0"), o tumores NTX a granel procedente de pulmón , riñón y neoplasia de ovario en el que los tumores de pulmón NTX específica se agrupan por el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (indicado con p1, p2, p3 o p4 para reflejar el número de pasajes a través de ratones), en el que el tipo de tumor se indica mediante las abreviaturas indicadas anteriormente;

Las figuras 8A - 8C son representaciones gráficas que muestran los niveles de expresión génica relativa (Figura 8A) o absoluta (Figura 8B) de DLL3 humano como medidos por qRT-PCR en muestras de tumor enteros (punto gris) o tejido adyacente normal correspondiente (NAT; punto blanco) de pacientes con una de las dieciocho tipos de tumores sólidos diferentes, mientras que Figura.. 8C muestra la expresión de la proteína relativa de DLL3 humano como se mide usando un ensayo ELISA sándwich de electroquimioluminiscencia;

La figura 9 proporciona representaciones gráficas de determinación basada en citometría de flujo de la expresión de proteína de la superficie de diversos receptores Notch y ligandos (por ejemplo, DLL1, DLL4) en poblaciones de células tumorales humanas individuales derivadas de tumores NTX de riñón, ovario y de pulmón de células pequeñas, mostradas como representaciones de histograma (línea de color negro) que se hace referencia a la población teñida con control de isotipo sometida a fluorescencia menos uno (FMO) (sólido de color gris) con intensidades de fluorescencia medias indicadas (MFI);

Las figuras 10A - 10D proporcionan, respectivamente, la secuencia de ADNc (Figura 10A; SEQ ID NO: 5..) Y la secuencia de aminoácidos (Figura 10B; SEQ ID NO: 6.) que codifica la proteína madura de DLL3 murino clonada en un vector de expresión lentiviral y la secuencia de ADNc (Figura 10C; SEQ ID NO: 7) y la secuencia de aminoácidos (Figura 10D; SEQ ID NO: 8) que codifica la proteína DLL3 de cynomalgus madura clonada en un vector de expresión lentiviral donde los vectores se utilizan para generar células que sobreexpresan DLL3 murino y de cynomolgus;

Las figuras 11A y 11B proporcionan, en forma de tabla, las secuencias de aminoácidos contiguos (SEQ ID NOS: 20-213) de cadena ligera y pesada regiones variables de una serie de murinos y humanizados de ejemplo moduladores de DLL3 aislados, clonados y de ingeniería como se describe en los ejemplos en este documento;

La figura 12 establece propiedades bioquímicas e inmunológicas de moduladores de ejemplo de DLL3, así como su capacidad de matar células KDY66 NTX in vitro, tal como se representa en un formato tabular;

Las figuras 13A - 13C ilustran características de unión de moduladores seleccionados en donde las figuras 13A y 13B muestran características de unión comparativos de un modulador murino seleccionado y su homólogo humanizado utilizando resonancia de plasmón superficial, mientras que la figura 13C proporciona ciertas propiedades de las construcciones humanizadas en una forma tabular;

Las figuras 14A y 14B representan, de forma esquemática y gráfica, respectivamente, los resultados del análisis de mapeo nivel de dominio de moduladores de DLL3 de ejemplo aislados, clonados y de ingeniería como se describe en los Ejemplos en el presente documento (Figura 14a) y una correlación entre el dominio de unión de moduladores seleccionados y la capacidad de matar células que expresan DLL3 KDY66 NTX in vitro (Figura 14B);

Las figuras 15A - 15C son histogramas de citometría de flujo que muestran la expresión DLL3 usando el modulador de ejemplo anti-DLL3 SC16.56 en las células 293 sin tratar (Figura 15A), células 293 diseñadas para sobre-expresar proteínas DLL3 humanas (h293-hDLL3; Figura. 15B) o células 293 modificadas genéticamente para sobreexpresar la proteína DLL3 murina (h293-mDLL3; Figura 15C);

Las figuras 16A - 16F comprenden histogramas de citometría de flujo (figuras 16A-16C) y resultados de inmunohistoquímica en una forma tabular (figuras 16D-16F) que ilustran, respectivamente, la expresión superficial relativamente alta de DLL3 usando el modulador de ejemplo anti-DLL3 SC16.56 en las células humanas en vivo de ovario (OV26; Figura 16A), riñón (KDY66; Figura 16B) y un carcinoma neuroendocrino de pulmón de células grandes (LU37; figura 16C.) tumores NTX y la expresión de proteína DLL3 en diversos tumores NTX (Figura 16D) y células tumorales de carcinoma de células pequeñas primario (Figura 16F) mientras que se demuestra que el tejido ormalcarece de la expresión de DLL3 (Figura 16E);

Las figuras 17A - 17C ilustran la capacidad de los moduladores descritos de dirigir eficazmente cargas citotóxicas a células que expresan DLL3 en donde la figura 17A documenta la capacidad de los moduladores de ejemplo para matar los tumores KDY66 NTX o células 293 que sobreexpresan hDLL3, y la figura 17B y la Fig 17C demuestran la capacidad de los moduladores descritos para entregar las cargas útiles citotóxicos a OV26 (Figura 17B) y LU37 (Figura 17C) donde la curva de pendiente negativa es indicativa de muerte celular a través de citotoxina internalizado;

Las figuras 18A - 18E ilustran diversas propiedades de los moduladores descritos en los que las Figuras 18A y 18C demuestran por citometría de flujo que DLL3 NSHP KDY66 y KDY66 sin tratar tienen expresión de DLL3 mientras que la expresión de DLL3 fue eliminada de manera eficiente en células DLL3HP2 KDY66, la figura 18B muestra que el crecimiento de las células tumorales DLL3HP2 es retrasada co respecto a células KDY66 sin tratar y las figuras 18D y 18B demuestran que las realizaciones conjugados de la presente invención reconocen inmunoespecíficamente y eliminan células tumorales KDY66 que expresan DLL3 pero no KDY66 con DLL3 eliminado;

Las figuras 19A - 19C muestran la capacidad de lo casos de conjugados seleccionados de la presente descripción para eliminar y/o suprimir el crecimiento de células tumorigénicas de ejemplo de pulmón in vivo;

Las figuras 20A - 20F representan la capacidad de los moduladores de conjugados de la presente invención para eliminar sustancialmente tumores y prevenir la recurrencia del tumor in vivo consiguiendo emisiones duraderas en ratones inmunodeficientes injertados con tumores ováricos (Figura 20A), de pulmón (figuras 20B-20D) y de riñón (las figuras 20B y 20F).; y

Las figuras 21A - 21F demuestran que los moduladores conjugados de la presente descripción reducen la frecuencia de células madre cancerosas tal como se determina mediante un ensayo de dilución limitante (LDA) para dos tumores de ejemplo pulmón de células pequeñas, LU95 (figuras 21A -21C) y LU64 (figuras 21D-21F) donde las Figuras 21A y 21D muestran el efecto de los conjugados sobre el crecimiento tumoral, las figuras 21B y 21B muestran los resultados de la LDA y las figuras 21C y 21F presentan gráficamente la reducción en la frecuencia de células madre cancerosas provocada por el tratamiento con el conjugado de anticuerpo anti-DLL3 seleccionado.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

1. Introducción

[0040] Aunque la presente invención puede realizarse de muchas formas diferentes, se describen en el presente documento realizaciones ilustrativas específicas de la misma que ejemplifican los principios de la invención. Debe hacerse hincapié en que la presente invención no se limita a las realizaciones específicas ilustradas. Por otra parte, cualquier encabezado de las secciones usadas en este documento es sólo para fines de organización y no debe interpretarse como limitante del objeto descrito. Por último, para los fines de la presente descripción todos los números de acceso de identificación de secuencia se pueden encontrar en la base de datos de secuencia de referencia NCBI (RefSeq) y/o la base de datos de secuencias archivadas NCBI GenBank®, a menos que se indique lo contrario.

[0041] Como se discutió anteriormente, sorprendentemente, se ha encontrado que determinantes genotípicos y/o fenotípicos de DLL3 están asociados con diversos trastornos proliferativos, incluyendo neoplasia, que exhiben características neuroendocrinas, y que DLL3 y variantes o isoformas del mismo proporcionan marcadores tumorales útiles que pueden ser explotados en el tratamiento de enfermedades relacionadas. Por otra parte, como se muestra en la presente solicitud, inesperadamente se ha encontrado que los marcadores o determinantes de DLL3, tales como la proteína DLL3 de superficie celular, se asocian terapéuticamente con células madre cancerosas (también conocidas como células que perpetúan el tumor) y pueden ser explotados de manera efectiva para eliminar o silenciar las mismas. La capacidad de reducir selectivamente o eliminar las células madre cancerosas (por ejemplo, mediante el uso de moduladores de DLL3 conjugados) es particularmente sorprendente en que se sabe que dichas células son generalmente resistentes a muchos tratamientos convencionales. Es decir, la eficacia de los procedimientos tradicionales, así como de procedimientos de tratamiento dirigidos más recientes, a menudo está limitada por la existencia y/o la aparición de células madre cancerosas resistentes que son capaces de perpetuar el crecimiento del tumor, incluso a pesar de estos diversos procedimientos de tratamiento. Además, los determinantes asociados con células madre cancerosas a menudo consiguen pobres dianas terapéuticas debido a la baja o inconsistente expresión, incapacidad de permanecer asociados con la célula tumorigénica o la incapacidad de presentarse en la superficie celular. En agudo contraste con las enseñanzas de la técnica anterior, los compuestos y procedimientos dados aquí a conocer superan efectivamente esta resistencia inherente y eliminan específicamente, agotan, silencian o promueven la diferenciación de tales células madre cancerosas negando así su capacidad para mantener o volver a inducir el crecimiento del tumor subyacente. Además, dado que la expresión de la proteína DLL3 en gran medida se ha asociado con localizaciones intracelulares, tales como el aparato de Golgi, era incierto

que los determinantes fenotípicos pudieran ser explotados con éxito como un objetivo terapéutico tal como se enseña en el presente documento.

[0042] Por lo tanto, es particularmente destacable que los moduladores de DLL3, tales como los descritos en el presente documento, se pueden usar ventajosamente en el pronóstico, el diagnóstico, el teragnóstico, el tratamiento y/o la prevención de trastornos de proliferación seleccionados (por ejemplo, neoplásicos) en sujetos en necesidad del mismo. Se entenderá que, mientras que los ejemplos preferidos de la descripción serán discutidos extensamente a continuación, particularmente en términos de dominios, regiones o epítopos particulares o en el contexto de las células madre cancerosas o tumores que comprenden características neuroendocrinas y sus interacciones con los moduladores descritos, aquellos expertos en la técnica entenderán que la presente descripción no está limitada por tales ejemplos. Más bien, los ejemplos más amplios de la presente descripción son en términos generales y expresamente dirigidos a moduladores de DLL3 (incluyendo moduladores conjugados) y su uso en el pronóstico, el diagnóstico, el teragnóstico, el tratamiento y/o la prevención de una variedad de trastornos asociados o mediados por DLL3, incluyendo trastornos neoplásicos o de células proliferativas, independientemente de cualquier mecanismo particular de acción o tumor, componente celular o molecular reconocido específicamente.

[**0043**] A tal fin, y como se demuestra en la presente solicitud, inesperadamente se ha encontrado que los moduladores de DLL3 descritos pueden utilizarse eficazmente para atacar y eliminar o de otro modo incapacitar células proliferativas o tumorigénicas y tratar trastornos asociados a DLL3 (por ejemplo, neoplasia). Tal como se usa en el presente documento, un "trastorno asociado a DLL3" se emplea para referirse a cualquier trastorno o enfermedad (incluyendo trastornos proliferativos) que está marcado, diagnosticado, detectado o identificado por una aberración fenotípica o genotípica de componentes genéticos o la expresión de DLL3 ("determinante de DLL3") durante el curso o la etiología de la enfermedad o trastorno. En este sentido, una aberración o determinante fenotípico de DLL3 puede, por ejemplo, comprender niveles elevados o reducidos de expresión de la proteína DLL3, la expresión anormal de proteína DLL3 en ciertas poblaciones de células definibles o la expresión anormal de proteína DLL3 en una fase o etapa inapropiada de un ciclo de vida de la célula. Por supuesto, se entenderá que los patrones de expresión similares de determinantes genotípicos (por ejemplo, los niveles de transcripción de ARNm) de DLL3 también se pueden utilizar para clasificar, detectar o tratar trastornos de DLL3.

[0044] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "determinante" o "determinante de DLL3" significará cualquier rasgo, propiedad, marcador o factor detectable que está asociado identificablemente con, o específicamente se encuentra en o sobre una célula particular, población de células o tejido, incluyendo los identificados en o sobre un tejido, célula o población de célula afectado por una enfermedad o trastorno asociado a DLL3. En los ejemplos preferidos seleccionados los moduladores de DLL3 pueden asociarse, unirse o reaccionar directamente con el determinante DLL3 (por ejemplo, proteína de superficie celular DLL3 o ARNm de DLL3) y por lo tanto mejoran el trastorno. Más generalmente, los determinantes pueden ser morfológicos, funcionales o bioquímicos por naturaleza y pueden ser genotípicos o fenotípicos. En otros ejemplos preferidos, el determinante es un antígeno de superficie celular o componente genético que se expresa diferencialmente o preferiblemente (o no) por tipos celulares específicos (por ejemplo, células madre cancerosas) o por células bajo ciertas condiciones (por ejemplo, durante los puntos específicos del ciclo celular o células en un nicho particular). En aún otros ejemplos preferidos, el determinante puede comprender un gen o entidad genética que está regulado de manera diferente (por aumento o disminución) en una célula específica o población de células discretas, un gen que se modifica diferencialmente con respecto a su estructura física y composición química o una proteína o una colección de proteínas asociadas físicamente con un gen que muestran modificaciones químicas diferenciales. Los determinantes contemplados en este documento se indican específicamente como positivos o negativos y pueden indicar una célula, subpoblación de células o tejido (por ejemplo, tumores) por su presencia (positivo) o ausencia (negativo).

[0045] En una línea similar "moduladores de DLL3" de la descripción comprenden ampliamente cualquier compuesto que reconoce, reacciona, compite, antagoniza, interactúa, se une, agoniza, o asociados con un DLL3 variante o isoforma (o específicos dominios, regiones o epítopos de los mismos) o su componente genético Por estas interacciones, los moduladores de DLL3 pueden eliminar ventajosamente, reducir o moderar la frecuencia, la actividad, la recurrencia, metástasis o movilidad de células tumorigénicas (por ejemplo, células que perpetúan tumorales o células madre cancerosas). Los moduladores de ejemplo descritos en este documento comprenden nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, péptidos o polipéptidos. En ciertos ejemplos preferidos los moduladores seleccionados comprenderán anticuerpos frente a una isoforma de proteína DLL3 o fragmentos inmunorreactivos o derivados de los mismos. Tales anticuerpos pueden ser antagonista o agonista en la naturaleza y pueden estar opcionalmente conjugado o asociado con un agente terapéutico o de diagnóstico. Además, tales anticuerpos o fragmentos de anticuerpo puede comprender ozono, neutralizar o anticuerpos de internalización. En otros ejemplos, los moduladores dentro de la presente descripción constituirán una construcción DLL3 que comprende una isoforma DLL3 o un fragmento reactivo del mismo. Se entenderá que tales construcciones pueden comprender proteínas de fusión y pueden incluir dominios reactivos de otros polipéptidos tales como inmunoglobulinas o modificadores de la respuesta biológica. En aún otros ejemplos, el modulador de DLL3 comprenderá un resto de ácido nucleico (por ejemplo miARN, ARNip, ARNhc, construcciones antisentido, etc.) que ejerce los efectos deseados a nivel genómico. Todavía otros moduladores compatibles con las presentes enseñanzas serán discutidas en detalle a continuación.

[0046] Más generalmente, los moduladores de DLL3 de la presente descripción comprenden ampliamente cualquier compuesto que reconoce, reacciona, compite, antagoniza, interactúa, se une, agoniza, o se asocia con un determinante DLL3 (genotípica o fenotípica) incluyendo la proteína DLL3 superficie celular. Cualquiera que sea la forma de modulador es en última instancia la seleccionó preferiblemente estará en un estado aislado y purificado antes de la introducción en un sujeto. A este respecto el término "modulador de DLL3 aislado" o "aislado anticuerpo DLL3" se interpretará en un sentido amplio y según la práctica farmacéutica estándar en el sentido de cualquier preparación o composición que comprende el modulador en un estado sustancialmente libre de contaminantes no deseados (biológica o de otra manera). Además, estas preparaciones se pueden purificar y formular en forma de deseada utilizando diversas técnicas artrecognized. Por supuesto, se entenderá que tales preparaciones "aislados" pueden ser intencionalmente formularse o combinarse con ingredientes inertes o activos como se desee para mejorar la comercial, de fabricación o de aspectos terapéuticos de producto acabado y proporcionar composiciones farmacéuticas. En un sentido más amplio las mismas consideraciones generales se pueden aplicar a un "aislado" isoforma DLL3 o variante o un "aislada" de ácido nucleico que codifica el mismo.

[0047] Además, se ha encontrado sorprendentemente que los moduladores que interactúan, asociando o unión a dominios particulares DLL3, motivos o epítopos son especialmente eficaces en la eliminación de células tumorigénicas y/o silenciar o atenuar las influencias de células madre cancerosas sobre el crecimiento tumoral o la propagación. Es decir, mientras moduladores que reaccionan o asociados con dominios que son proximal a la superficie celular (por ejemplo, uno de los dominios similares a EGF) son eficaces en el agotamiento o neutralizar células tumorigénicas inesperadamente se ha descubierto que los moduladores asociar o unión a dominios, motivos o regiones que son relativamente más distal a la superficie celular también son eficaces en la eliminación de, neutralizar, ozono o el silenciamiento células tumorigénicas. En particular, y como se muestra en los ejemplos adjuntos, se ha descubierto que los moduladores que reaccionan, asociada o se unen a la DSL o las regiones N-terminales de la proteína DLL3 son sorprendentemente eficaces en la eliminación o neutralización de células tumorigénicas incluyendo los que presentan características neuroendocrinas y/o células madre cancerosas. Esto es especialmente cierto de los moduladores de conjugados tales como, por ejemplo, conjugados de fármacos de anticuerpos anti-DLL3 que comprenden un agente citotóxico. Como tal, se entenderá que ciertos ejemplos preferidos de la presente descripción se refiere a compuestos, composiciones y procedimientos que comprenden moduladores de DLL3 que se asocian, se unen o reaccionan con una porción relativamente distal de DLL3 que incluye el dominio DSL y la región N-terminal .

[0048] Aunque la presente descripción contempla expresamente el uso de cualquier modulador de DLL3 en el tratamiento de cualquier trastorno DLL3, incluyendo cualquier tipo de neoplasia, en ejemplos particularmente preferidos los moduladores descritos pueden ser usados para prevenir, tratar o diagnosticar tumores que comprenden características neuroendocrinas (genotípica o fenotípica) incluyendo tumores neuroendocrinos. Los "tumores neuroendocrinos canónicos" (NET) o verdaderos surgen del sistema endocrino dispersos y son típicamente muy agresivos. Los tumores neuroendocrinos se producen en el riñón, el tracto genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello uterino y endometrio), tracto gastrointestinal (estómago, colon), tiroides (cáncer medular de tiroides), y de pulmón (carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes). Además, los moduladores descritos se pueden usar ventajosamente para tratar, prevenir o diagnosticar tumores de pseudo neuroendocrinos (pNET) que genotípicamente o fenotípicamente mímico, comprender, parecerse o presentar rasgos comunes con los tumores neuroendocrinos canónicas. "tumores pseudoneuroendocrinos" son tumores que surgen de las células del sistema neuroendocrino difuso o de células en el que una cascada de diferenciación neuroendocrina se ha reactivado de forma aberrante durante el proceso oncogénico. Tales pNET comparten habitualmente cierta genotípico, fenotípico o características bioquímicas con tumores neuroendocrinos tradicionalmente definidos, incluyendo la capacidad para producir los subconjuntos de aminas biológicamente activas, neurotransmisores y hormonas peptídicas. Por consiguiente, para los fines de la presente invención, las frases "tumores que comprenden características neuroendocrinas" o "tumores que exhiben características neuroendocrinas" se llevan a cabo para comprender tanto los tumores neuroendocrinos y tumores neuroendocrinos de pseudo menos que dicten lo contrario por el contexto.

[0049] Además de la asociación con tumores generalmente se discutió anteriormente, también hay indicios de fenotípica o genotípica asociación entre las células seleccionadas de iniciar tumorales (TIC) y determinantes DLL3. En este sentido TICs seleccionados (por ejemplo, las células madre cancerosas) pueden expresar niveles elevados de proteína DLL3 cuando se compara con las células del tejido y no tumorigénicas normales (NTG), que en conjunto comprenden típicamente mucho de un tumor sólido. Por lo tanto, los determinantes DLL3 pueden comprender un marcador de tumor asociado (o antígeno o inmunógeno) y los moduladores descritos pueden proporcionar agentes eficaces para la detección y supresión de TIC y la neoplasia asociada debido a niveles alterados de las proteínas en las superficies celulares o en el microambiente tumoral. En consecuencia, los moduladores de DLL3, incluyendo antagonistas inmunorreactivos y anticuerpos que se asocian, se unen o reaccionan con las proteínas, puede reducir eficazmente la frecuencia de células iniciadoras del tumor y podría ser útil en la eliminación de, ozono, incapacitante, reduciendo, la promoción de la diferenciación de, o de otra manera se opone o la limitación de la capacidad de estas células iniciadoras del tumor a permanecer en estado latente y/o continuar para impulsar el crecimiento de tumores, metástasis o recurrencia en un paciente. En este sentido los expertos en la técnica entenderán que la presente descripción proporciona además moduladores de DLL3 y su uso en la reducción de la frecuencia de células iniciadoras de tumores.

II. Fisiología de DLL3

[0050] La ruta de señalización Notch, identificada por primera vez en C. elegans y Drosophila y posteriormente demostrado estar conservado evolutivamente de invertebrados a los vertebrados, participa en una serie de procesos biológicos fundamentales que incluyen el desarrollo embrionario normal, la homeostasis del tejido adulto, y el mantenimiento de células madre (D'Souza et al, 2010;.. Liu et al, 2010). La señalización de Notch es crítica para una variedad de tipos de células durante la especificación, el patrón y la morfogénesis. Con frecuencia, esto ocurre a través del mecanismo de la inhibición lateral, en el que las células que expresan ligando (s) de Notch adoptan un destino de la célula por defecto, sin embargo, suprimen esta suerte en las células adyacentes a través de la estimulación de Notch de señalización (Sternberg, 1988, Cabrera 1990). Esta elección del destino celular binario mediada por la señalización de Notch se encuentra para desempeñar un papel en numerosos tejidos, incluyendo el sistema nervioso en desarrollo, los hematopoyéticas e inmunes sistemas (Bigas y Espinosoa, 2012 (de la Pompa et al., 1997); Hoyne et al 2011; Nagase et al, 2011), el intestino (Fre et al, 2005; Fre et al, 2009), el páncreas endocrino (Apelqvist et al., 1999; Jensen et al, 2000), la hipófisis, y el sistema neuroendocrino difuso (Raetzman et al., 2004) (Ito et al, 2000; Schönhoff et al, 2004). Un mecanismo generalizado para la aplicación de este interruptor binario aparece conserva a pesar de la amplia gama de sistemas de desarrollo en la que Notch desempeña un papel en las células donde la elección del destino celular predeterminado se determina por los reguladores transcripcionales conocidas como proteínas hélice-bucle-hélice básico (bHLH) , la señalización Notch conduce a la activación de una clase de genes de respuesta Notch, que a su vez inhiben la actividad de las proteínas bHLH (Ball, 2004). Estas decisiones binarias tienen lugar en el contexto más amplio de señales de desarrollo y de señalización que permiten la señalización de Notch para efectuar la proliferación o inhibirla, y para activar la auto-renovación o inhibirla.

[0051] En Drosophila, la señalización de Notch está mediada principalmente por el gen receptor de una muesca y dos genes de ligandos, conocido como Serrate y Delta (Wharton et al, 1985; Rebay et al., 1991). En los seres humanos, hay cuatro receptores conocidos Notch y cinco DSL (Delta-Serrate LAG2) Ligandos - dos homólogos de Serrate, conocido como Jagged1 y Jagged 2, y tres homólogos de Delta, denominadas Uganda de tipo delta o DLL1, DLL3 y DLL4 . En general, los receptores Notch en la superficie de la célula de recepción de señal se activan por las interacciones con ligandos expresados en la superficie de una célula opuesta, de envío de la señal (denominado un trans-interacción). Estos trans interacciones conducen a una secuencia de las divisiones de la proteasa mediada del receptor Notch. En consecuencia, el dominio intracelular del receptor Notch es libre de trasladar desde la membrana hasta el núcleo, donde se asocia con la familia de factores de transcripción CSL (RBPJ en los seres humanos) y los convierte de represores transcripcionales en activadores de Notch genes de respuesta.

[0052] De los ligandos de Notch humano, DLL3 es diferente en que parece incapaz de activar el receptor Notch vía trans-interacciones (Ladi et al., 2005). Los ligandos Notch también pueden interactuar con los receptores Notch en cis (en la misma celda) que conducen a la inhibición de la señal Notch, aunque los mecanismos exactos de cis-inhibición siguen sin estar claros y pueden variar dependiendo del ligando (por ejemplo, véase Klein et al. , 1997; Ladi et al, 2005;.. Glittenberg et al, 2006). Dos modos hipotéticos de la inhibición incluyen la señalización de Notch de modulación en la superficie celular mediante la prevención de trans-interacciones, o mediante la reducción de la cantidad de receptor Notch en la superficie de la célula por perturbar el procesamiento del receptor o al causar físicamente retención del receptor en el retículo endoplasmático o aparato de Golgi (Sakamoto et al, 2002; Dunwoodie, 2009). Está claro, sin embargo, que las diferencias estocásticas en la expresión de receptores Notch y ligandos en las células vecinas puede ser amplificada a través de ambos procesos de transcripción y no de la transcripción, y los saldos sutiles de cis y trans interacciones puede resultar en una regulación fina de la Notch delineación mediada de células destinos divergentes en los tejidos vecinos (Sprinzak et al., 2010).

[0053] DLL3 (también conocido como tipo Delta 3 o SCDO1) es un miembro de la familia de tipo Delta de ligandos DSL de Notch. Los ortólogos de proteínas DLL3 representativos incluyen, pero no se limitan a, humanos (Núms. De Acceso NP_058637 y NP_982353), chimpancé (Nº de Acceso XP_003316395), ratón (nº de acceso NP_031892) y de rata (Nº de acceso NP_446118). En los seres humanos, el gen DLL3 consta de 8 exones que abarcan 9,5 kpb localizado en el cromosoma 19q13. El splicing alternativo dentro del último exón da lugar a dos transcritos procesados, uno de 2389 bases (Nº de Acceso NM_016941; figura 1A, SEQ ID NO: 1) y uno de 2052 bases (Nº de acceso NM_203486; Figura.. 1B, SEQ ID NO: 2). El primer transcrito codifica una proteína de 618 aminoácidos (nº de acceso NP_058637; Figura 1C, SEQ ID NO:.. 3), mientras que el último codifica una proteína de ácido 587 amino (nº de acceso NP_982353; figura 1D, SEC ID NO: 4). Estas dos isoformas de la proteína de DLL3 comparten una identidad global del 100% a través de sus dominios extracelulares y sus dominios transmembrana, que sólo difieren en que la isoforma más larga contiene una cola citoplásmica prolongada que contiene 32 residuos adicionales en el extremo carboxi de la proteína (Fig. 1E). La relevancia biológica de las isoformas no está claro, aunque ambas isoformas se pueden detectar en las células tumorales (Fig. 5). Las identidades en porcentaje para cada uno de los miembros de la familia de tipo delta de las proteínas en los seres humanos se muestran en la Fig. 2A, así como especies cruzadas identidades en la Fig. 2B.

[0054] En general, los ligandos de DSL se componen de una serie de dominios estructurales: un único dominio N-terminal, seguido de un dominio conservado DSL, factor de crecimiento epidérmico múltiple en tándem con repeticiones de tipo (BGF), un dominio transmembrana, y un citoplasmática dominio no altamente conservadas a

través de ligandos pero que contiene varios restos de lisina que son sitios potenciales para la ubiquitinación por Unique ubiquitina ligasas E3. El dominio DSL es un domonio de EGF degenerado que es necesaria pero no suficiente para la interacción con los receptores Notch (Shimizu et al., 1999). Además, las dos primeras repeticiones similares a EGF de la mayoría de ligandos DSL contienen un motivo de secuencia de la proteína más pequeña conocida como un dominio DOS que co-operativamente interactúa con el dominio DSL al activar la señalización de Notch.

[0055] La Figura 1F proporciona un diagrama esquemático de la región extracelular de la proteína DLL3, que ilustra la yuxtaposición general de los seis dominios de tipo BGF, el dominio DSL único y el dominio N-terminal. En general, los dominios EGF se reconocen como ocurre en aproximadamente los residuos de aminoácidos 216 a 249 (dominio 1), 274-310 (dominio 2), 312-351 (dominio 3), 353-389 (dominio 4), 391-427 (dominio 5) y 429-465 (dominio 6), con el dominio DSL en residuos de ácido sobre aminoácidos 176-215 y el dominio N-terminal a unos residuos de aminoácidos 27-175 de hDLL3 (SEQ ID NOS: 3 y 4). Como se discute en más detalle en este documento y se muestra en el Ejemplo 10 a continuación, cada uno de los dominios similares a EGF, el dominio DSL y el dominio N-terminal comprenden parte de la proteína DLL3 como se define por una secuencia de aminoácidos distinta. Tenga en cuenta que, para los fines de la presente descripción los respectivos dominios similares a EGF pueden denominarse EGF1 a EGF6 con EGF1 siendo más cercana a la porción N-terminal de la proteína. En lo que se refiere a la composición estructural de la proteína un aspecto significativo de la presente descripción es que los moduladores de DLL3 descritos pueden ser generados, fabricados, diseñados o seleccionados de modo que reaccionen con un dominio, motivo o epítopo seleccionado. En ciertos ejemplos, tales moduladores específicos de sitio pueden proporcionar una mayor reactividad y/o la eficacia en función de su modo de acción principal.

[**0056**] Obsérvese que, como se usa en el presente documento los términos "proteína madura" o "polipéptido maduro" como se usa aquí se refiere a la forma (s) de la proteína producida por expresión en una célula de mamífero. En general se la hipótesis de que una vez se ha iniciado la exportación de una cadena de proteína creciente a través del retículo endoplásmico rugoso, las proteínas secretadas por células de mamíferos tienen una secuencia de péptido señal (SP) que se escinde del polipéptido completo para producir una forma "madura" de la proteína. En ambas isoformas de DLL3 la proteína madura comprende un péptido señal de 26 aminoácidos que puede ser cortada antes de la expresión de la superficie celular. Así, en proteínas maduras del dominio N-terminal se extenderá desde la posición 27 en la proteína hasta el comienzo del dominio DSL. Por supuesto, si la proteína no se procesa de esta manera el dominio N-terminal se llevaría a cabo para extender para posicionar una de las SEQ ID NOS: 3 y 4.

[0057] De los diversos ligandos de tipo delta, DLL3 es el más divergente de los otros en la familia, ya que contiene un dominio degenerada DSL, no hay motivos DOS, y un dominio intracelular que carece de residuos de lisina. La DSL degenerada y la falta de motivos DOS son consistentes con la incapacidad de DLL3 para activar la señalización de Notch en trans (entre las células), lo que sugiere que DLL3, a diferencia de DLL[1] o DLL4, sólo actúa como un inhibidor de la señalización de Notch (Ladi et al., 2005). Los estudios han demostrado que DLL3 puede ser residente principalmente en el cis-Golgi (Geffers et al., 2007), lo cual sería consistente con una capacidad hipotética para retener receptor Notch intracelularmente, o para interferir con el procesamiento de los receptores Notch, la prevención de la exportación a la superficie de la célula y en su lugar reorientación al lisosoma (Chapman et al., 2011). Algunos proteína DLL3 puede aparecer en la superficie celular, sin embargo, cuando la proteína se sobreexpresa artificialmente en sistemas modelo (Ladi et al., 2005), pero no es obvio que este sería el caso en contextos biológicos normales ni en tumores en los que la transcripción de ARNm de DLL3 es elevado; algo sorprendente, los niveles de proteína detectados en tipos de tumores descritos en este documento indican significativa proteína DLL3 está escapando a la superficie celular de diversos tumores.

[0058] Los defectos en el gen DLL3 se han relacionado con disostosis espondilocostal en los seres humanos, un nacimiento congénita grave detect resulta en la formación vértebras y costillas anormalidades anormales (Dunwoodie, 2009). Esto está relacionado con alteraciones en la señalización Notch, sabe que juega un papel crucial en la determinación de la polaridad y los patrones de somitas, los precursores embrionarios a las vértebras que requieren una interacción oscilante finamente regulada entre Notch, Wnt, y las rutas de señalización de FGF para el desarrollo adecuado (Kageyama et al, 2007;. Goldbeter y Pourquie, 2008). Aunque DLL[1] y DLL3 se expresan típicamente en localizaciones similares dentro del embrión de ratón en desarrollo, los experimentos con ratones transgénicos han demostrado que DLL3 no compensa DLL1 (Geffers et al., 2007). Ratones knock-out en DLL1 son embriones letales, pero los ratones mutantes con DLL3 sobreviven aunque muestran un fenotipo similar al encontrado en humanos con disostosis espondilocostal (Kusumi et al, 1998;. Shinkal et al., 2004). Estos datos son consistentes con los resultados de un sutil juego de trans- y cis-Notch interacciones cruciales para el desarrollo normal.

[0059] Además, como se discutió anteriormente, la señalización Notch desempeña un papel en el desarrollo y mantenimiento de las células neuroendocrinas y tumores que exhiben características neuroendocrinas. En este sentido, la señalización de Notch está implicada en una amplia gama de decisiones del destino celular en los órganos endocrinos normales y en el sistema neuroendocrino difuso. Por ejemplo, en el páncreas, se requiere la señalización de Notch para suprimir el desarrollo de un fenotipo endocrino predeterminado mediada por el factor de transcripción bHLH Ngn3 (Habener et al, 2005). Similar Notch mediada por la supresión de destinos de células

endocrinas se produce en las células enteroendocrinas (Schönhoff et al., 2004), las células parafoliculares del tiroides (Cook et al., 2010), en la especificación de las proporciones relativas de los tipos de células neuroendocrinas en la pituitaria (Dutta et al. , 2011), y es probable que participan en las decisiones de células dentro de los pulmones para adoptar una neuroendocrino o fenotipo no neuroendocrino (Chen et al., 1997;. Ito et al, 2000;. Sriuranpong et al, 2002). Por lo tanto, es evidente que en muchos tejidos, la supresión de la señalización de Notch está vinculada a fenotipos neuroendocrinos.

[0060] La reactivación inapropiada de las vías de señalización en el desarrollo o desregulación de las vías de señalización normales se observan habitualmente en los tumores, y en el caso de la señalización de Notch, se han asociado con numerosos tipos de tumores (Koch y Radtke, 2010; Harris et al, 2012). La vía de Notch se ha estudiado como un oncogén en los linfomas, colorrectal, de páncreas, y algunos tipos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (ver Zarenczan y Chen, 2010 y referencias en él). En contraste, se informó de Notch para actuar como un supresor de tumores en tumores con características neuroendocrinas (véase Zarenczan y Chen, 2010 supra). Los tumores con características neuroendocrinas surgen con frecuencia en una amplia gama de sitios primarios, y aunque su clasificación exhaustiva sigue siendo problemática (Yao et al, 2008; Klimstra et al, 2010; Klöppel de 2011), que se pueden clasificar en cuatro tipos principales: carcinoides benignos de bajo grado, de grado bajo bien diferenciados los tumores neuroendocrinos con comportamiento maligno, tumores con neuroendocrino mixto y características epiteliales, y de alto grado carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados. De estas clasificaciones, los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados, que incluyen cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y subconjuntos de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), son tipos de cáncer con un pronóstico pésimo. Se ha postulado que SCLC es broncogénico en el origen, que surge en parte de las células neuroendocrinas pulmonares (Galluzzo y bocchetta, 2011). Cualquiera que sea la fuente celular de origen específica para cada uno de estos tumores que poseen un fenotipo neuroendocrino, se puede esperar que la supresión de la señalización de Notch, ya sea por lesiones directas en los propios genes de la ruta Notch, o por la activación de otros genes que suprimen la señalización de Notch, puede conducir a la adquisición del fenotipo neuroendocrino de estos tumores. Por extensión, los genes que conducen a la perturbación de la vía de Notch pueden permitirse dianas terapéuticas para el tratamiento de tumores neuroendocrinos con fenotipos, en particular para las indicaciones que actualmente tienen pobres resultados clínicos.

[0061] ASCL1 es un tal gen que parece interactuar con la vía de señalización Notch través DLL3. Está claro que muchos tumores neuroendocrinos muestran un fenotipo pobremente diferenciado (es decir, parcialmente completo) endocrino; (calcitonina, CALCA; propiomelanocorin, POMC; somatostatina, SST por ejemplo cromogranina A, CHGA), proteínas asociadas con vesículas de secreción (por ejemplo, sinaptofisina, SYP), y genes implicados en, por ejemplo, la elevación o la expresión de diversas proteínas endocrinas y polipéptidos marcados las vías bioquímicas responsables de la síntesis de aminas bioactivos (por ejemplo, la dopa decarboxilasa, DDC). Quizás no sea sorprendente, estos tumores con frecuencia sobre-expresa ASCL1 (también conocidos como Mash1 en ratones, o hash1 en los seres humanos), un factor de transcripción conocido para desempeñar un papel en la orquestación de cascadas de genes que conducen a fenotipos neuronales y neuroendocrinos. Aunque los detalles moleculares específicos de la cascada permanecen III-definido, es cada vez más claro que, para ciertos tipos de células, particularmente células de tiroides parafoliculares (Kameda et al., 2007), las células de la médula suprarrenal cromafines (Huber et al., 2002) y células que se encuentran en el sistema neuroendocrino difuso del pulmón (Chen et al., 1997; Ito et al, 2000; Sriuranpong et al., 2002), ASCL1 es parte de un bucle de regulación del desarrollo finamente sintonizado en el que las decisiones del destino celular son mediada por el equilibrio de las cascadas de ASCL1 mediada y la expresión de genes Notch mediada (Fig. 3). Por ejemplo, se encontró ASCL1 en que se expresa en células neuroendocrinas pulmonares de ratones normales, mientras que el efector de la señalización de Notch HES1, se expresó en células no neuroendocrinos pulmonares (Ito et al., 2000). Que estos dos cascadas están en un delicado equilibrio con el potencial de regulación cruzada se aprecia cada vez. El HES1 Notch efector se ha demostrado que regular a la baja la expresión ASCL1 (Chen et al, 1997; Sriuranpong et al., 2002). Estos resultados demuestran claramente que la señalización Notch puede suprimir la diferenciación neuroendocrina. Sin embargo, la demostración de que ASCL1 vinculante para el promotor DLL3 activa la expresión DLL3 (Henke et al., 2009) y la observación de que DLL3 atenúa Notch señalización (Ladi et al., 2005) cierra el circuito genética para elecciones destino celular entre neuroendocrino y no fenotipos neuroendocrinos.

[**0062]** Dado que la señalización Notch parece haber evolucionado para amplificar las diferencias sutiles entre las células vecinas para permitir dominios de tejido claramente delimitada con rutas de diferenciación divergentes (por ejemplo, "inhibición lateral", tal como se describe más arriba), estos datos juntos sugieren que una finamente sintonizado desarrollo bucle de regulación (Fig. 3) se ha convertido reactivado y desregulada en los cánceres con fenotipos neuroendocrinos. Si bien no es obvio que DLL3 proporcionaría un objetivo de superficie celular adecuado para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos dada su residencia normal dentro de los compartimentos membranosos interior de la célula (Geffers et al., 2007) y sus supuestas interacciones con Notch en el mismo, es posible que la elevación resultante de la expresión DLL3 en los tumores neuroendocrinos puede ofrecer un objetivo terapéutico único para los tumores con el fenotipo neuroendocrino (por ejemplo, NET y pNET). Se observa habitualmente que vasta sobreexpresión de proteínas en sistemas de laboratorio puede causar mislocalization de la proteína sobreexpresada dentro de la célula. Por lo tanto es una hipótesis razonable, sin embargo, no es obvio sin verificación experimental, que la sobreexpresión de DLL3 en tumores puede conducir a una cierta expresión en la superficie celular de la proteína, y por lo tanto presentan una diana para el desarrollo de anticuerpos terapéuticos.

III. Células madre cancerosas

[**0063**] Como se ha aludido anteriormente, sorprendentemente se ha descubierto que la expresión aberrante DLL3 (genotípica y/o fenotípica) se asocia con diversas subpoblaciones de células tumorigénicas. A este respecto, la presente descripción proporciona moduladores de DLL3 que pueden ser particularmente útiles para dirigir tales células, y especialmente de un tumor células perpetuar, facilitando de este modo el tratamiento, gestión o prevención de trastornos neoplásicos. Así, en ejemplos preferidos moduladores de determinantes DLL3 (fenotípica o (genotípica) puede utilizarse ventajosamente para reducir tumor iniciar la frecuencia de células según las presentes enseñanzas y facilitar así el tratamiento o manejo de trastornos proliferativos.

[0064] Para los fines de la presente solicitud el término "célula iniciadora de tumor" (TIC) abarca tanto "células que perpetúan el tumor" (TPC, es decir, las células madre cancerosas o CSC) como "células progenitoras tumorales" altamente proliferativas (denominado tProg), que en conjunto comprenden generalmente una subpoblación única (es decir, 0,1-40%) de un tumor a granel o en masa. Para los fines de la presente descripción los términos "células tumorales perpetuar" y "células madre cancerosas" o "células madre neoplásicas" son equivalentes y se pueden usar indistintamente en el presente documento. TPC diferir de tProg en que el TPC puede recapitular completamente la composición de las células tumorales existentes dentro de un tumor y tienen la capacidad de auto-renovación ilimitada como se demuestra por el trasplante de serie (dos o más pasajes a través de ratones) de números bajos de células aisladas, mientras que tProg no lo hará mostrar la capacidad de autorrenovación ilimitada.

[**0065**] Los expertos en la técnica entenderán que células activadas por fluorescencia (FACS) usando marcadores de superficie celular adecuado es un procedimiento fiable para aislar subpoblaciones de células madre cancerosas altamente enriquecido (por ejemplo,> 99,5% de pureza) debe, al menos en parte, a su capacidad para discriminar entre las células individuales y grupos de células (es decir, dobletes, etc.). Usando tales técnicas se ha demostrado que cuando el número de células bajos de células tProg altamente purificados se transplantan en ratones inmunocomprometidos que pueden estimular el crecimiento del tumor en un trasplante primario. Sin embargo, a diferencia de las subpoblaciones de TPC purificadas los tumores generados por tProg no reflejan completamente el tumor parental en la heterogeneidad celular fenotípica y son demostrablemente ineficiente en reiniciar la tumorigénesis de serie en los trasplantes posteriores. En contraste, las subpoblaciones TPC reconstituir completamente la heterogeneidad celular de los tumores parentales y pueden iniciar de manera eficiente los tumores cuando se aíslan en serie y trasplantado. Por lo tanto, los expertos en la técnica reconocerán que una diferencia definitiva entre TPC y tProg, aunque ambos pueden ser de generación de tumor en los trasplantes primarios, es la capacidad única de TPC para alimentar perpetuamente el crecimiento del tumor heterogéneo en el trasplante de serie en los números de células bajos. Otros enfoques comunes para caracterizar TPC implican la morfología y el examen de los marcadores de superficie celular, el perfil transcripcional, y la respuesta al fármaco, aunque la expresión del marcador puede cambiar con las condiciones de cultivo y con el paso línea celular in vitro.

[0066] Por consiguiente, para los fines de la invención tumor instantánea células perpetuar, como las células madre normales que soportan jerarquías celulares en el tejido normal, se definen preferiblemente por su capacidad de auto-renovación de manera indefinida mientras se mantiene la capacidad de diferenciación multilinaje. Las células que perpetúan tumores son por lo tanto capaces de generar tanto la progenie tumorigénico (es decir, células iniciadoras de tumores: TPC y tProg) y la progenie no tumorigénia (NTG). Tal como se usa en el presente documento una "célula no tumorigénicos" (NTG) se refiere a una célula tumoral que surge de las células iniciadoras de tumores, pero no en sí tienen la capacidad de auto-renovación o generar los linajes heterogénea de células tumorales que comprenden un tumor. Experimentalmente, las células NTG son incapaces de formar de manera reproducible tumores en ratones, incluso cuando se trasplantan en el número de células en exceso.

[**0067**] Como se indica, tProg también se clasifican como células iniciadoras del tumor (o TIC) debido a su limitada capacidad para generar tumores en ratones. TPROG son progenie de TPC y son capaces típicamente de un número finito de divisiones celulares no auto-renovación. Además, las células tProg además pueden dividirse en células progenitoras tempranas tumor (PTE) y células progenitoras tarde tumor (LTP), cada uno de los cuales puede ser distinguido por el fenotipo (por ejemplo, marcadores de superficie celular) y diferentes capacidades para recapitular arquitectura de células tumorales. A pesar de tales diferencias técnicas, tanto ETP y LTP difieren funcionalmente de TPC en que son en general menos capaces de reconstituir en serie tumores cuando se trasplantan a bajo número de células y típicamente no reflejan la heterogeneidad del tumor parental. No obstante las distinciones anteriores, también se ha demostrado que diversas poblaciones tProg pueden, en raras ocasiones, el aumento de las capacidades de auto-renovación que normalmente se atribuyen a las células madre y de ellos mismos convertirse en TPC (o CSC). En cualquier caso los dos tipos de células iniciadoras del tumor es probable representados en la masa tumoral típica de un solo paciente y están sujetos a tratamiento con los moduladores como se describen en este documento. Es decir, las composiciones descritas son generalmente eficaces en la reducción de la frecuencia o la alteración de la quimiosensibilidad de tales células iniciadoras de tumores positivos DLL3 independientemente de la realización particular o mezcla representados en un tumor.

[**0068**] En el contexto de la presente invención, TPC son más tumorigénico, relativamente más quiescente y con frecuencia más quimiorresistente que el tProg (tanto ETP y LTP), células de NTG y las células derivadas no TPC

infiltrantes de tumor (por ejemplo, fibroblastos/células del estroma, endoteliales y hematopoyéticas) que comprenden el grueso de un tumor. Dado que las terapias y regímenes convencionales han, en gran parte, han diseñado para ambos tumores reducir el volumen y atacar a las células que proliferan rápidamente, TPC es probable que sean más resistentes a las terapias y regímenes que el tProg proliferación más rápida y otras poblaciones de células tumorales a granel convencionales. Además, TPC a menudo expresan otras características que los hacen relativamente quimiorresistente a las terapias convencionales, tales como aumento de la expresión de los transportadores de resistencia a múltiples fármacos, los mecanismos de reparación de ADN mejorada y las proteínas anti-apoptóticas. Estas propiedades, cada uno de los cuales contribuyen a la tolerancia a las drogas por TPC, constituyen una razón clave para el fracaso de los regímenes de tratamiento de oncología estándar para garantizar el beneficio a largo plazo para la mayoría de pacientes con neoplasia etapa avanzada; es decir, la falta de orienten de manera adecuada y erradicar las células que combustible continuó el crecimiento del tumor y la recidiva (es decir, TPC o CSC).

[0069] A diferencia de muchos tratamientos de la técnica anterior, las nuevas composiciones de la presente invención reducen preferiblemente la frecuencia de células iniciadoras del tumor tras la administración a un sujeto independientemente de la forma o diana específica (e, g., material genético, anticuerpo DLL3 o construcción de fusión de ligando) del modulador seleccionado. Como se señaló anteriormente, la reducción en la iniciación de la frecuencia de células tumorales se puede producir como resultado de a) la eliminación, el agotamiento, la sensibilización, silenciando o inhibición de las células iniciadoras de tumores; b) controlar el crecimiento, la expansión o la repetición de las células iniciadoras de tumores; c) interrumpir la iniciación, propagación, mantenimiento, o la proliferación de las células iniciadoras de tumores; o d) al obstaculizar de otro modo la supervivencia, la regeneración y/o metástasis de las células oncogénicas. En algunas realizaciones, la reducción en la frecuencia de células iniciadoras de tumores se produce como resultado de un cambio en una o más vías fisiológicas. El cambio en la vía, ya sea por reducción o eliminación del tumor iniciar las células o mediante la modificación de su potencial (por ejemplo, la diferenciación inducida, nicho de interrupción) o de otra manera interferir con su capacidad para influir en el ambiente del tumor u otras células, a su vez permite la tratamiento más eficaz de trastornos asociados a DLL3 mediante la inhibición de tumorigénesis, mantenimiento tumor y/o metástasis y la recurrencia.

[0070] Entre los procedimientos reconocidos en la técnica que se pueden utilizar para evaluar tal reducción en la frecuencia de células iniciadoras del tumor está el análisis de dilución limitada, ya sea in vitro o in vivo, preferiblemente seguido por enumeración utilizando estadísticas de distribución de Poisson o la evaluación de la frecuencia de sucesos predefinidos definitivos, tales como la capacidad de generar tumores in vivo o no. Aunque este tipo de análisis de dilución limitante comprende procedimientos preferidos de cálculo de reducción de la frecuencia de células iniciadoras de tumores, procedimientos menos exigentes también se pueden usar para determinar de manera efectiva los valores deseados, aunque ligeramente con menor precisión, y son totalmente compatibles con las enseñanzas del presente documento. Por lo tanto, como se entenderá por los expertos en la técnica, también es posible determinar la reducción de valores de frecuencia a través de citometría de flujo conocida o por medios inmunohistoquímicos. En cuanto a todos los procedimientos anteriormente mencionados, véase, por ejemplo, Dylla et al. 2008, PMID: 18560594 y Hoey et al. 2009, PMID: 19664991.

[0071] Con respecto al análisis de dilución limitante, enumeración in vitro de la frecuencia de células iniciadoras de tumores puede lograrse mediante el depósito de cualquiera de las células tumorales humanas fraccionadas o no fraccionadas (por ejemplo, de tumores tratados y sin tratar, respectivamente) en condiciones de crecimiento in vitro de que la formación de colonias de crianza. De esta manera, colonia células formadoras podría ser enumerado por recuento simple y caracterización de las colonias, o por análisis consiste en, por ejemplo, la deposición de las células tumorales humanas en placas en diluciones seriadas y anotando cada pocillo como positivo o negativo para la formación de colonias al menos 10 días después de la siembra. Los experimentos o análisis de dilución limitante in vivo, que son generalmente más preciso en su capacidad para determinar tumor iniciar la frecuencia de células abarcan el transplante de células tumorales humanas, a partir de poblaciones o bien de control sin tratar o tratadas, por ejemplo, en ratones inmunocomprometidos en diluciones seriadas y posteriormente meter cada ratón como positivo o negativo para la formación de tumores al menos 60 días después del trasplante. La derivación de valores de frecuencia celular mediante análisis de dilución limitante in vitro o in vivo se realiza preferiblemente mediante la aplicación de estadísticas de distribución de Poisson para la frecuencia conocida de acontecimientos positivos y negativos, proporcionando de este modo una frecuencia para eventos que cumplen la definición de un evento positivo; en este caso, colonia o la formación de tumores, respectivamente.

[**0072**] En cuanto a otros procedimientos compatibles con la presente invención que pueden usarse para calcular la frecuencia de células iniciadoras de tumor, los más habituales comprenden técnicas de citometría de flujo cuantificables y procedimientos de tinción inmunohistoquímica. Aunque no es tan precisa como las técnicas de análisis de dilución limitante descritas inmediatamente antes, estos procedimientos son mucho menos laboriosos y proporcionan valores razonables en un marco de tiempo relativamente corto. Por lo tanto, se entenderá que un experto en la materia puede utilizar la citometría de flujo de superficie celular para la determinación del perfil de marcador empleando uno o más anticuerpos o reactivos que se unen a proteínas de la superficie celular reconocidos en la técnica por enriquecer células iniciadoras de tumores (por ejemplo, marcadores potencialmente compatibles como se establecen en la publicación PCT WO2012/031280) y de ese modo medir los niveles de TIC de diversas

muestras. En todavía otro procedimiento compatible los expertos en la técnica podrían enumerar la frecuencia de TIC in situ (por ejemplo, en una sección de tejido) por inmunohistoquímica usando uno o más anticuerpos o reactivos que son capaces de unirse a proteínas de superficie celular que se cree que desmarcan estas células.

[**0073**] Los expertos en la técnica reconocerán que numerosos marcadores (o su ausencia) se han asociado con varias poblaciones de células madre cancerosas y se utilizan para aislar o caracterizar subpoblaciones de células tumorales. A este respecto, los marcadores de células madre cancerosas de ejemplo comprenden OCT4, Nanog, STAT3, EPCAM, CD24, CD34, NB84, TrkA, GD2, CD133, CD20, CD56, CD29, B7H3, CD46, receptor de transferrina, JAM3, carboxipeptidasa M, ADAM9, oncostatina M, Lgr5, Lgr6, CD324, CD325, nestina, Sox1, Bmi-1, eed, easyh1, easyh2, mf2, yy1, smarcA3, smarckA5, smarcD3, smarcE1, mllt3, FZD1, FZD2, FZD3, FZD4, FZD6, FZD7, FZD8, FZD9, FZD10, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT5A, WNT10B, WNT16, AXIN1, BCL9, MYC, (TCF4) SLC7A8, IL^1RAP, TEM8, TMPRSS4, MUC16, GPRC5B, SLC6A14, SLC4A11, PPAP2C, CAV1, CAV2, PTPN3, EPHA1, EPHA2, SLC1A1, $CX3CL^1$, ADORA2A, $MPZL^1$, FLJ10052, C4.4A, EDG3, RARRES1, TMEPAI, PTS, CEACAM6, NID2, STEAP, ABCA3, CRIM1, IL^1R1, OPN3, DAF, MUC1, MCP, CPD, NMA, ADAM9, GJA1, SLC19A2, ABCA1, PCDH7, ADCY9, SLC39A1, NPC1, ENPP1, N33, GPNMB, LY6E, CELSR1, LRP3, C20orf52, TMEPAI, FLVCR, PCDHA10, GPR54, TGFBR3, SEMA4B, PCDHB2, ABCG2, CD166, AFP, BMP-4, β-catenina, CD2, CD3, CD9, CD14, CD31, CD38, CD44, CD45, CD74, CD90, CXCR4, decorin, EGFR, CD105, CD64, CD16, CD16a, CD16b, GLI1, GLI2, CD49b, y CD49f. Véase, por ejemplo, Schulenburg y otros, 2010, PMID: 20185329, USPN 7.632.678 y USPNs. 2007/0292414, 2008/0175870, 2010/0275280, 2010/0162416 y 2011/0020221.

[0074] Se entenderá además que cada uno de los marcadores antes mencionados también pueden usarse como un antígeno diana secundario en el contexto de anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos de la presente descripción.

[0075] De manera similar, los ejemplos no limitantes de los fenotipos de la superficie celular asociados con células madre cancerosas de ciertos tipos de tumores incluyen $CD44^{hi}CD24^{low}$, $ALDH^+$, $CD133^+$, $CD123^+$, $CD34^+$ $CD38^-$, $CD44^+CD24^-$, $CD46^{hi}CD324^+CD66c^-$, $CD133^+CD34^+CD10^-CD19^-$, $CD138^-$ $CD34^-CD19^+$, $CD133^+RC2^+$, $CD44^+{}_{\alpha 2\beta 1}{}^{hi}CD133^+$, $CD44^+CD24^+ESA^+$, $CD271^+$, $ABCB5^+$, así como otros fenotipos de la superficie celular madre de cáncer que son conocidos en la técnica. . Véase, por ejemplo, Schulenburg et al, 2010, supra, Visvader et al, 2008, PMID: 18784658 y USPN 2008/0138313.

[0076] Los expertos en la técnica entenderán que los fenotipos marcadores tal como los ejemplificados inmediatamente anteriormente se pueden usar en conjunción con el análisis de citometría de flujo estándar y técnicas de clasificación celular para caracterizar, aislar, purificar o enriquecer células TIC y/o TPC o poblaciones de células para su posterior análisis. De interés con respecto a la presente invención CD46, CD324 y, opcionalmente, CD66c se expresan altamente o heterogéneamente en la superficie de muchas células tumorales colorrectales ("CR"), de mama ("BR"), de pulmón no microcítico (CPNM), de pulmón de células pequeñas (SCLC), de páncreas ("PA"), de melanoma ("Mel"), de ovario ("OV"), y de cáncer de cabeza y cuello ("HN") humanas, independientemente de si las muestras de tumor analizadas fueron muestras tumorales primarias del paciente o tumores NTX derivados del paciente.

[0077] Usando cualquiera de los procedimientos anteriormente referenciados y marcadores seleccionados tal como se conoce en la técnica (y se muestra en el Ejemplo 17 a continuación) es posible cuantificar la reducción de la frecuencia de TIC (o el TPC en el mismo) proporcionado por los moduladores de DLL3 descritos (incluidos los conjugados con agentes citotóxicos) según las enseñanzas del presente documento. En algunos ejemplos, los compuestos de la presente descripción pueden reducir la frecuencia de TIC o TPC (mediante una variedad de mecanismos señalados anteriormente, incluyendo la eliminación, la diferenciación inducida, interrupción de nicho, silenciamiento, etc.) en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30% o incluso un 35%. En otros ejemplos, la reducción en la frecuencia de TIC o TPC puede ser del orden de 40%, 45%, 50%, 55%, 60% o 65%. En ciertos ejemplos, los compuestos descritos reducen la frecuencia de TIC o TPC en un 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o incluso 95%. Por supuesto, se entenderá que cualquier reducción de la frecuencia de la TIC o TPC probable resulta en una reducción correspondiente de la tumorigenicidad, la persistencia, la recidiva y la agresividad de la neoplasia.

IV. Moduladores de DLL3

[0078] En cualquier caso, la presente descripción está dirigida a la utilización de moduladores de DLL3, incluyendo antagonistas DLL3, para el diagnóstico, teragnóstico, tratamiento y/o profilaxis de diversos trastornos, como uno cualquiera de una serie de tumores malignos asociados a DLL3. Los moduladores descritos pueden ser utilizados solos o en conjunción con una amplia variedad de compuestos contra el cáncer tales como agentes quimioterapéuticos o inmunoterapéuticos (por ejemplo, anticuerpos terapéuticos) o modificadores de la respuesta biológica. En otros ejemplos seleccionados, dos o más moduladores de DLL3 discretos pueden ser utilizados en combinación para proporcionar efectos antineoplásicos mejorados o pueden ser utilizados para fabricar constructos multiespecíficos.

[0079] En ciertos ejemplos, los moduladores de DLL3 de la presente invención incluirán los nucleótidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, péptidos o polipéptidos. Más particularmente, los moduladores de ejemplo de la descripción pueden comprender anticuerpos y de unión a antígenos fragmentos o derivados de los mismos,

proteínas, péptidos, glicoproteínas, glicopéptidos, glicolípidos, polisacáridos, oligosacáridos, ácidos nucleicos, constructos antisentido, ARNip, miARN, moléculas bioorgánicas, peptidomiméticos, farmacológicos agentes y sus metabolitos, secuencias de control transcripcional y de traducción, y similares. En ciertos ejemplos, los moduladores comprenderá DLL3 soluble (sDLL3) o una forma, variante, derivado o fragmento de la misma incluyendo, por ejemplo, construcciones de fusión DLL3 (por ejemplo, DLL3-Fc, de restos DLL3 segmentación, etc.) o DLL3 conjugados (por ejemplo, DLL3-PEG, agente DLL3-citotóxico, DLL3-brm, etc.). En otros ejemplos preferidas, los moduladores de DLL3 comprenden anticuerpos o fragmentos inmunorreactivos o derivados de los mismos. En ejemplos particularmente preferidas, los moduladores de la presente descripción comprenderán neutralizantes, ozono o la internalización de anticuerpos o derivados o fragmentos de los mismos. Además, como con los constructos de fusión anteriormente mencionados, tales moduladores anticuerpos se pueden conjugar, unidos o asociados de otro modo con agentes seleccionados citotóxicos, polímeros, modificadores de la respuesta biológica (BRM) o similares para proporcionar inmunoterapias dirigidas con varios (y opcionalmente varios) mecanismos de acción. Como se mencionó anteriormente, tales anticuerpos pueden ser anticuerpos pan-DLL y asociado con dos o más miembros de la familia DLL o, en la alternativa, comprender antígeno moléculas que reaccionan selectivamente con una o ambas isoformas de DLL3 vinculante. En aún otros ejemplos preferidas, los moduladores pueden operar en el nivel genético y pueden comprender compuestos como construcciones antisentido, ARNip, miARN y similares que interactúan o se asocian con el componente genotípico de un determinante DLL3.

[0080] Se entenderá además que los moduladores de DLL3 descritos pueden agotar, silencio, neutralizar, eliminar o inhibir el crecimiento, propagación o la supervivencia de las células tumorales, incluyendo TPC, y/o asociada neoplasia a través de una variedad de mecanismos, incluyendo agonizante o antagonizar seleccionado vías o la eliminación de células específicas en función, por ejemplo, en la forma de modulador de DLL3, cualquier carga útil asociada o de dosificación y procedimiento de entrega. Así, mientras que ejemplos preferidos, descritos en el presente documento se dirigen al agotamiento, la inhibición o el silenciamiento de las subpoblaciones de células tumorales específicas, tales como células perpetuar tumorales o a moduladores que interactúan con un epítopo o dominio específico, hay que subrayar que tales realizaciones son meramente ilustrativos y sin limitar en ningún sentido. Más bien, como se expone en las reivindicaciones adjuntas, la presente descripción se refiere en general a moduladores de DLL3 y su uso en el tratamiento, gestión o la profilaxis de diversos trastornos DLL3 asociada independientemente de cualquier mecanismo particular, región de unión o población de células tumorales diana.

[0081] Independientemente de la forma del modulador seleccionado se entenderá que el compuesto seleccionado puede ser antagónica en la naturaleza. Tal como se usa en el presente documento un "antagonista" se refiere a una molécula capaz de neutralizar, bloquear, inhibir, abrogar, reducir o interferir con las actividades de una diana particular o especificada (por ejemplo, DLL3), incluyendo la unión de los receptores a los ligandos o las interacciones de enzimas con sustratos. A este respecto, se entenderá que los antagonistas DLL3 de la presente descripción pueden comprender cualquier ligando, polipéptido, péptido, proteína de fusión, anticuerpo o fragmento inmunológicamente activo o derivado del mismo que reconoce, reacciona, se une, combina, compite, asociados o de otro modo interactúa con la proteína DLL3 o fragmento del mismo y elimina, silencios, reduce, inhibe, impide, restringe o controla el crecimiento de las células iniciadoras del tumor u otras células neoplásicas incluyendo tumor granel o células NTG. Los antagonistas compatibles pueden incluir, además, inhibidores de moléculas pequeñas, aptámeros, construcciones antisentido, ARNip, miARN y los, receptor o ligando moléculas como y derivados de los mismos que reconocen o asociado con un genotípica DLL3 o determinante fenotípica alterando de ese modo los patrones de expresión o el secuestro de su unión o la interacción con un sustrato, receptor o ligando.

[**0082**] Como se usa en el presente documento y se aplicó a dos o más moléculas o compuestos, los términos "reconoce" o "asocia" se emplea para referirse a la reacción, la unión, la unión específica, la combinación, la interacción, conexión, acoplamiento, unión, coalescencia, fusión o enlace, de forma covalente o no covalente, de las moléculas mediante el cual una molécula ejerce un efecto sobre la otra molécula.

[0083] Además, como se demuestra en los ejemplos en el presente documento (por ejemplo, véase la Figura 2B), algunos moduladores de DLL3 humano pueden, en ciertos ejemplos, realizar una reacción cruzada con DLL3 de una especie distinta a la humana (por ejemplo, murino). En otros ejemplos, los moduladores de ejemplo pueden ser específicos para una o más isoformas de DLL3 humano y no exhibirán reactividad cruzada con ortólogos de DLL3 de otras especies. Por supuesto, en conjunción con las enseñanzas de dichos ejemplos del presente documento tales ejemplos, pueden comprender anticuerpos pan-DLL que se asocian con dos o más miembros de la familia DLL de una sola especie o anticuerpos que exclusivamente se asocian con DLL3.

[**0084**] En cualquier caso, y como se discute con más detalle a continuación, los expertos en la técnica entenderán que los moduladores descritos pueden ser utilizados en una forma conjugada o no conjugada. Es decir, el modulador puede estar asociada con o conjugado con (por ejemplo, covalentemente o no covalentemente) compuestos farmacéuticamente activos, modificadores de la respuesta biológica, agentes contra el cáncer, agentes citotóxicos o citostáticos, restos de diagnóstico o modificadores biocompatibles. A este respecto, se entenderá que tales conjugados pueden comprender péptidos, polipéptidos, proteínas, proteínas de fusión, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, agentes miméticos, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas y radioisótopos. Por otra parte, como se indica en el presente documento el conjugado seleccionado puede ser covalente o no covalentemente unido al modulador de DLL3 en diversas relaciones molares en función, al

menos en parte, en el procedimiento utilizado para efectuar la conjugación.

V. Fabricación de moduladores y administración

A. Moduladores de anticuerpos

1. Información general

[0085] Como se ha mencionado anteriormente, los ejemplos de la presente descripción particularmente preferidos comprenden moduladores de DLL3 en forma de anticuerpos que preferiblemente se asocian con uno o más dominios de una isoforma de la proteína DLL3 y, opcionalmente, otros miembros de la familia DLL. Aquellos de experiencia ordinaria en la técnica entenderán la base de conocimientos bien desarrollada en anticuerpos tal como se expone, por ejemplo, en Abbas et al., Celular y Molecular Immunology, sexta ed., WB Saunders Company (2010) o Murphey et al. , de Janeway Immunobiology, 8 ed., Garland Science (2011).

[**0086**] El término "anticuerpo" se destina a cubrir anticuerpos policlonales, anticuerpos multiclonales, anticuerpos monoclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y primatizados, anticuerpos humanos, anticuerpos producidos de forma recombinante, intracuerpos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos anti-idiotípicos, anticuerpos sintéticos, incluyendo muteínas y variantes de los mismos; fragmentos de anticuerpos tales como fragmentos Fab, F (ab ') fragmentos, FvFcs de cadena única, Fv de cadena sencilla; y derivados de los mismos, incluyendo fusiones de Fc y otros modifictaions, y cualquier otra molécula inmunológicamente activa siempre que presenten la actividad biológica deseada (es decir, la asociación de antígeno o de unión). Además, el término comprende, además, todas las clases de anticuerpos (es decir, IgA, IgD, IgE, IgG, e IgM) y todos los isotipos (es decir, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 y IgA2), así como variaciones de los mismos a menos que se dictada por el contexto. -Cadena pesada de dominios constantes que corresponden a las diferentes clases de anticuerpos se indican con la correspondiente letra griega minúscula α, δ, ε, γ y μ, respectivamente. Las cadenas ligeras de los anticuerpos de cualquier especie de vertebrado pueden asignarse a uno de dos tipos claramente distintos, denominados kappa (κ) y lambda (κ), basándose en las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes.

[0087] Mientras que todos estos anticuerpos están dentro del alcance de la presente invención, las realizaciones preferidas que comprenden la clase IgG de inmunoglobulina se discutirán en detalle en el presente documento únicamente para fines de ilustración.

[0088] Como es bien sabido, los dominios variables de la parte de cadena ligera (VL) y pesada (VH) determinar el reconocimiento y la especificidad del antígeno y los dominios constantes de la cadena ligera (CL) y la cadena pesada (C_H1, C_H2 o C_H3) confieren y regulan importantes propiedades biológicas, tales como la secreción, movilidad transplacentaria, vida media de circulación, unión del complemento, y similares.

[0089] La región de "variable" incluye sitios hipervariables que se manifiestan en tres segmentos de regiones determinantes de complementariedad habitualmente se denomina (CDRs), tanto en la cadena ligera y los dominios variables de cadena pesada. Las porciones más altamente conservadas de los dominios variables que flanquean las CDR se denominan regiones marco (FR). Por ejemplo, en origen natural G anticuerpos de inmunoglobulina monomérica (IgG), los seis CDRs presentes en cada brazo de la "Y" son secuencias cortas, no contiguas de aminoácidos que están situadas específicamente para formar el sitio de unión de antígeno como el anticuerpo asume su configuración tridimensional en un ambiente acuoso. Por lo tanto, cada anticuerpo IgG de origen natural comprende dos sitios de unión idénticos proximales al extremo amino-terminal de cada brazo de la Y.

[0090] Se entenderá que la posición de CDR puede ser fácilmente identificado por un experto normal en la técnica usando técnicas estándar. También familiar para aquellos en la técnica es el sistema de numeración descrito en Kabat et al. (1991, Publicación del NIH 91-3242, National Technical Information Service, Springfield, Va.). En este sentido Kabat et al. se define un sistema de numeración para las secuencias de dominio variable que es aplicable a cualquier anticuerpo. Un experto en la técnica puede asignar inequívocamente este sistema de "numeración de Kabat" a cualquier secuencia de dominio variable, sin depender de ningún dato experimental más allá de la propia secuencia. A menos que se especifique lo contrario, las referencias a la numeración de las posiciones de residuos de aminoácidos específicos en un anticuerpo están según el sistema de numeración de Kabat.

[**0091**] Por lo tanto, según Kabat, en el VH, los residuos 31-35 comprenden CDR1, los residuos 50-65 conforman CDR2, y 95-102 comprenden CDR3, mientras que en el VL, los residuos 24-34 son CDR1, 50-56 comprenden CDR2, y 89-97 constituyen CDR3. Para el contexto, en una VH, FR1 corresponde al dominio de la región variable que abarca los aminoácidos 1-30; FR2 corresponde al dominio de la región variable que abarca los aminoácidos 36-49; FR3 corresponde al dominio de la región variable que abarca los aminoácidos 66-94, y FR4 corresponde al dominio de la región variable de los aminoácidos 103 al final de la región variable. Las FR de la cadena ligera están separadas de manera similar por cada una de las CDRs de la cadena ligera de la región variable.

[0092] Obsérvese que las CDRs varían considerablemente de anticuerpo a anticuerpo (y por definición no muestran

homología con las secuencias de consenso de Kabat). Además, la identidad de ciertos residuos individuales en cualquier número de sitio Kabat dado puede variar de cadena de anticuerpo de cadena de anticuerpo debido a interespecies o divergencia alélica. numeración alternativa se expone en Chothia et al., J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987) y MacCallum et al, J. Mol.. Biol. 262: 732-745 (1996), aunque como en Kabat, los límites FR están separados por los respectivos extremos terminales de CDR como se describió anteriormente. Ver también Chothia et al., Nature 342, pp. 877-883 (1989) y S. Dubel, ed., Handbook of terapéuticas Los anticuerpos, 3ª ed., Wiley-VCH Verlag GmbH y Co. (2007), donde las definiciones incluir la superposición o subconjuntos de residuos de aminoácidos cuando se compara uno contra el otro.

[0093] Los residuos de aminoácidos que comprenden regiones de unión o CDRs como se definen por cada una de las referencias citadas anteriormente se exponen para la comparación a continuación.

Definiciones de CDR

	Kabat[1]	Chothia[2]	MacCallum[3]
V_H CDR1	31-35	26-32	30-35
V_H CDR2	50-65	50-58	47-58
V_H CDR3	95-102	95-102	93-101
V_L CDR1	24-34	23-34	30-36
V_L CDR2	50-56	50-56	46-55
V_L CDR3	89-97	89-97	89-96
[1]La numeración de residuos sigue la nomenclatura de Kabat et al, supra.			
[2]La numeración de residuos sigue la nomenclatura de Chothia et al, supra.			
[3]La numeración de residuos sigue la nomenclatura de MacCallum et al., supra			

[0094] En el contexto de la presente descripción, se entenderá que cualquiera de los CDR de cadena ligera y pesada descritas derivadas de las secuencias de aminoácidos de la región variable murinos establecidos en las figuras 11A o la Figura 11B puede combinarse o reordenarse para proporcionar optimizado anti-DLL3 (por ejemplo, humanizados o quiméricos anti-hDLL3) anticuerpos según las presentes enseñanzas. Es decir, una o más de las CDR derivadas de las secuencias contiguas de la cadena ligera de la región variable de aminoácidos expuestas en la Figura 11A (SEQ ID NOS: 20 - 202, los números pares) o las secuencias contiguas de la cadena pesada de la región variable de aminoácidos expuestas en la figura 11B (SEC ID NOS: 21 - 203, los números impares) se puede incorporar en un modulador de DLL3 y, en ejemplos particularmente preferibles, en un anticuerpo con CDR injertado o humanizado que inmunoespecíficamente se asocia con una o más isoformas DLL3. Ejemplos de secuencias de amino ácido de región variable de cadena ligera (SEQ ID NOS: 204 - 212, los números pares) y pesada (SEQ ID NOS: 205 - 213, los números impares) de tales moduladores humanizados también se exponen en la Figuras 11A y 11B. Tomados en conjunto estas nuevos secuencias de aminoácidos representan noventa y dos murino y cinco moduladores de ejemplo humanizados según la presente descripción. Por otra parte, las correspondientes secuencias de ácido nucleico de cada uno de los noventa y dos moduladores murinos de ejemplo y cinco moduladores humanizados establecidos en la figura 11A y la figura 11B se incluyen en la lista de secuencias adjunta a la presente solicitud (SEQ ID NOS 220 - 413).

[**0095]** En las figuras 11A y 11B las CDR indicadas se definen utilizando la numeración de Chothia. Sin embargo, como se discute en el presente documento y demuestra en el Ejemplo 8 a continuación, un experto en la técnica fácilmente podría definir, identificar, obtener y/o enumerar las CDR como se define por Kabat et al., Chothia et al. o MacCallum et al. para cada secuencia de la cadena pesada y ligera respectivo tal como se expone en la Figura Fig. 11A o 11B. Por consiguiente, cada uno de los CDR en cuestión y anticuerpos que comprenden CDRs definidos por tal nomenclatura incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. En términos más generales, los términos "residuos de amino ácido de CDR de región variable" o más simplemente "CDR" incluyen aminoácidos en una CDR como se identifica usando cualquier procedimiento basada en la secuencia o estructura como se ha expuesto anteriormente.

2. Generación de moduladores de anticuerpos

a. Anticuerpos policlonales

[0096] La producción de anticuerpos policlonales en diversos animales huésped, incluyendo conejos, ratones, ratas, etc. es bien conocido en la técnica. En algunos ejemplos, el suero que contiene anticuerpos policlonales anti-DLL3 se obtiene por sangrado o sacrificio del animal. El suero se puede usar para fines de investigación en la forma obtenida a partir del animal o, en la alternativa, los anticuerpos anti-DLL3 pueden estar parcial o totalmente purificadas para proporcionar fracciones de inmunoglobulinas o preparaciones de anticuerpos homogéneos.

[0097] Brevemente, el animal seleccionado se inmuniza con un inmunógeno de DLL3 (por ejemplo, DLL3 soluble o sDLL3) que puede, por ejemplo, comprender seleccionado isoformas, dominios y/o péptidos, o células vivas o preparaciones celulares que expresan DLL3 o fragmentos inmunorreactivos de los mismos. Conocidos en la técnica

adyuvantes que pueden usarse para aumentar la respuesta inmunológica, dependiendo de las especies inoculadas incluyen, pero no se limitan a, adyuvante de Freund (completo e incompleto), geles minerales tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones de aceite, hemocianinas de lapa californiana, dinitrofenol, y adyuvantes humanos potencialmente útiles tales como BCG (bacilo de Calmette-Guerin) y Corynebacterium parvum. Dichos adyuvantes pueden proteger al antígeno de la rápida dispersión secuestrándolo en un depósito local, o pueden contener sustancias que estimulan el anfitrión a secretar factores que son quimiotácticos para macrófagos y otros componentes del sistema inmune. Preferiblemente, el programa de inmunización implicará dos o más administraciones del inmunógeno seleccionado propagarse a lo largo de un período de tiempo predeterminado.

[0098] La secuencia de aminoácidos de una proteína DLL3 como se muestra en la Figura 1C o la Figura 1D pueden analizarse para seleccionar regiones específicas de la proteína DLL3 para generar anticuerpos. Por ejemplo, la hidrofobicidad y la hidrofilicidad análisis de una secuencia de ácido amino DLL3 se utilizan para identificar regiones hidrofílicas en la estructura de DLL3. Regiones de una proteína DLL3 que muestran estructura inmunogénica, así como otras regiones y dominios, pueden identificarse fácilmente utilizando otros diversos procedimientos conocidos en la técnica, tales como Chou-Fasman, Garnier-Robson, Kyte-Doolittle, Eisenberg, Karplus-Schultz o el análisis de Jameson-Wolf. Los perfiles de flexibilidad media se pueden generar usando el procedimiento de Bhaskaran R., Ponnuswamy PK, 1988, Int. J. Pept. Protein Res. 32: 242-255. Los perfiles de giro beta pueden generarse usando el procedimiento de Deleage, G., Roux B., 1987, Protein Engineering 1: 289-294. Así, cada DLL3 región, dominio o motivo identificado por cualquiera de estos programas o procedimientos está dentro del alcance de la presente descripción y pueden ser aislados o diseñados para proporcionar inmunógenos que dan lugar a moduladores que comprenden propiedades deseadas. Los procedimientos preferidos para la generación de anticuerpos DLL3 se ilustran adicionalmente por medio de los ejemplos proporcionados en este documento. Los procedimientos para preparar una proteína o polipéptido para su uso como inmunógeno son bien conocidos en la técnica. También bien conocidos en la técnica procedimientos para preparar conjugados inmunogénicos de una proteína con un portador, tal como BSA, KLH u otra proteína vehículo. En algunas circunstancias, la conjugación directa usando, por ejemplo, se utilizan reactivos de carbodiimida; en otros ejemplos los reactivos que unen son afectivo. La administración de un inmunógeno DLL3 a menudo se lleva a cabo por inyección durante un periodo de tiempo adecuado y con el uso de un adyuvante adecuado, como se entiende en la técnica. Durante el programa de inmunización, los títulos de anticuerpos pueden ser tomadas tal como se describe en los Ejemplos a continuación para determinar la adecuación de la formación de anticuerpos.

b. Anticuerpos monoclonales

[0099] Además, la descripción contempla el uso de anticuerpos monoclonales. Como se conoce en la técnica, el término "anticuerpo monoclonal" (o mAb) se refiere a un anticuerpo obtenido de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos, es decir, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos excepto por posibles mutaciones (por ejemplo, de origen natural mutaciones), que pueden estar presentes en cantidades menores. En ciertos ejemplos, un anticuerpo tal monoclonal incluye un anticuerpo que comprende una secuencia de polipéptido que se une o se asocia con un antígeno en el que la secuencia de polipéptidos de unión a antígeno se obtuvo por un proceso que incluye la selección de una única secuencia diana polipéptido de unión a partir de una pluralidad de polipéptido secuencias.

[0100] Más generalmente, y como se ejemplifica en el Ejemplo 6 en el presente documento, los anticuerpos monoclonales se pueden preparar usando una amplia variedad de técnicas conocidas en la técnica, incluyendo de hibridomas, técnicas recombinantes, las tecnologías de presentación en fagos, los animales transgénicos (por ejemplo, un XenoMouse® o alguna combinación de los mismos Por ejemplo, los anticuerpos monoclonales se pueden producir usando hibridomas y reconocidos en la técnica técnicas de ingeniería bioquímicos y genéticos tales como los descritos con más detalle en An, Zhigiang (ed.) Therapeutic monoclonal Antibodies: del laboratorio a la clínica, John Wiley y Sons, 1st ed 2009; Shire et al (eds.) Current Trends in anticuerpo monoclonal de desarrollo y fabricación, Springer Science + Business Media LLC, 1st ed 2010; Harlow et al, Anticuerpos: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed 1988; Hammerling, et al., en: monoclonal Antibodies and T-Cell hybridomas 563-681 (Elsevier, NY, 1981.) se debe entender que una secuencia de unión seleccionada puede ser fu rther alterado, por ejemplo, para mejorar la afinidad por la diana, para humanizar la secuencia de unión a la diana, para mejorar su producción en el cultivo celular, para reducir su inmunogenicidad in vivo, para crear un anticuerpo multiespecífico, etc., y que un anticuerpo que comprende la alterada secuencia de unión diana es también un anticuerpo de esta descripción.

c. Anticuerpos quiméricos

[0101] En otro ejemplo, el anticuerpo de la descripción puede comprender anticuerpos quiméricos derivados de segmentos de proteínas unidos covalentemente a partir de al menos dos especies o tipos de anticuerpos diferentes. Como se conoce en la técnica, el término anticuerpos "quiméricos" se dirige a construcciones en las que una porción de la cadena pesada y/o apretado es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos derivados de una especie particular o perteneciente a una clase de anticuerpo particular o subclase, mientras que el resto de la cadena (s) es idéntica u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos

derivados de otras especies o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que exhiban la deseada actividad biológica (USPN 4.816.567; Morrison et al, Proc Natl Acad Sci USA., 81: 6.851-6855 (1984)).

[0102] En una realización, un anticuerpo quimérico según las enseñanzas de este documento puede comprender VH murina y secuencias de aminoácidos de VL y regiones constantes derivadas de fuentes humanas. En otros ejemplos compatibles un anticuerpo quimérico de la presente descripción puede comprender un anticuerpo humanizado como se describe a continuación. En otra realización, el llamado anticuerpo "injertado con CDR", el anticuerpo comprende una o más CDR de una especie o perteneciente a una clase de anticuerpo particular o subclase particular, mientras que el resto de la cadena (s) de anticuerpo es/son idénticos con o homóloga a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo. Para uso en seres humanos, CDR de roedor seleccionadas pueden ser injertados en un anticuerpo humano, en sustitución de una o más de las regiones o CDRs del anticuerpo humano variables de origen natural. Estas construcciones tienen en general las ventajas de proporcionar funciones de modulador de fuerza completa (por ejemplo, CDC (citotoxicidad dependiente del complemento), ADCC (dependiente de anticuerpos mediada por células citotoxicidad), etc.), mientras que la reducción de las respuestas inmunes no deseadas para el anticuerpo por el sujeto.

d. Anticuerpos humanizados

[0103] De manera similar al anticuerpo injertado con CDR es un anticuerpo "humanizado". Como se usa en el presente documento, las formas "humanizadas" de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) son anticuerpos quiméricos que contienen una secuencia mínima derivada de una o más inmunoglobulinas no humanas. En una realización, un anticuerpo humanizado es una inmunoglobulina humana (receptor o anticuerpo aceptor) en los que los residuos de una CDR del receptor se sustituyen por residuos de una CDR de una especie no humana (anticuerpo donante) tal como ratón, rata, conejo , o primate no humano que tiene la especificidad, afinidad y/o capacidad deseada. En ciertas realizaciones preferidas, los residuos en uno o más FRs en el dominio variable de la inmunoglobulina humana se sustituyen por los correspondientes residuos no humanos del anticuerpo donante para ayudar a mantener la configuración tridimensional apropiada de la CDR injertado (s) y con ello mejorar afinidad. Además, los anticuerpos humanizados pueden comprender residuos que no se encuentran en el anticuerpo receptor o en el anticuerpo donante a, por ejemplo, perfeccionar el rendimiento del anticuerpo.

[0104] Se describen anticuerpos con injerto de CDR y anticuerpos humanizados, por ejemplo, en USPNs. 6.180.370 y 5.693.762. El anticuerpo humanizado opcionalmente también puede comprender al menos una porción de un Fc de inmunoglobulina, típicamente la de una inmunoglobulina humana. Para más detalles, véase, por ejemplo, Jones et al, Nature 321: 522-525 (1986); y USPNs. 6.982.321 y 7.087.409. Todavía otro procedimiento se denomina "humanización" que se describe, por ejemplo, en el documento USPN 2005/0008625. Además, un anticuerpo no humano puede ser también modificado por deleción específica de los epítopos de células T humanas o "desinmunización" por los procedimientos descritos en el documento WO 98/52976 y WO 00/34317.

[**0105**] Los anticuerpos humanizados también pueden manipularse biogenéticamente usando técnicas de biología molecular comunes, tales como aislar, manipular y expresar secuencias de ácido nucleico que codifican la totalidad o parte de las regiones variables de inmunoglobulina a partir de al menos una de una cadena pesada o ligera. Además de las fuentes de tal ácido nucleico mencionadas anteriormente, las secuencias de la línea germinal humana están disponibles como se describe, por ejemplo, en Tomlinson, IA et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 776-798; Cook, GP et al. (1995) Immunol. Hoy 16: 237-242; Chothia, D. et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 799-817; y Tomlinson et al. (1995) EMBO J 14: 4.628 a 4.638. El directorio de V-BASE (VBASE2 - Retter et al, Nucleic Acid Res 33; 671-674, 2005). Ofrece un amplio directorio de secuencias de la región variable de la inmunoglobulina humana (compilado por Tomlinson, IA et al Centro MRC para Protein Engineering, Cambridge, Reino Unido). FR humanas consenso también se pueden utilizar, por ejemplo, como se describe en USPN 6,300.064.

[0106] En realizaciones seleccionadas, y como se detalla en el Ejemplo 8 a continuación, al menos 60%, 65%, 70%, 75%, o 80% de la humanizado o injertado con CDR de anticuerpo de cadena pesada o ligera de la región variable de residuos de aminoácidos se corresponden a los de la FR receptor humano y secuencias de CDR. En otras realizaciones al menos 85% o 90% de los residuos de la región variables del anticuerpo humanizado corresponderán a los de las secuencias de FR y CDR receptores. En una realización preferida adicional, mayor que 95% de los residuos de la región variables del anticuerpo humanizado corresponderán a los de las secuencias de FR y CDR receptores.

e. Anticuerpos humanos

[0107] En otra realización, los anticuerpos pueden comprender anticuerpos completamente humanos. El término "anticuerpo humano" se refiere a un anticuerpo que posee una secuencia de aminoácidos que corresponde a la de un anticuerpo producido por un humano y/o se ha hecho usando cualquiera de las técnicas para preparar anticuerpos humanos.

[0108] Los anticuerpos humanos pueden producirse usando diversas técnicas conocidas en la técnica. Una técnica

es la presentación en fagos en la que una biblioteca de anticuerpos (preferiblemente humanos) se sintetiza en fagos, la biblioteca se rastreó con el antígeno de interés o una porción de unión al anticuerpo del mismo, y el fago que se une se aísla el antígeno, de la que uno pueden obtener los fragmentos inmunorreactivos. Los procedimientos para preparar y cribar dichas bibliotecas son bien conocidos en la técnica y los kits para generar bibliotecas de presentación de fagos están disponibles comercialmente (por ejemplo, el Sistema de Anticuerpos Pharmacia Recombinant Phage, nº de catálogo 27-9400-01; y el kit de expresión en fagos Stratagene SurfZAP^{TN}, nº de catálogo 240612) Hay también otros procedimientos y reactivos que se pueden utilizar en la generación y selección de bibliotecas de presentación de anticuerpos (véase, por ejemplo, USPN 5.223.409; publicación PCT nº WO 92/18619, WO 91/17271, WO 92/20791, WO 92/15679, WO 93/01288, WO 92/01047, WO 92/09690; y Barbas et al, Proc Natl Acad Sci USA. 88: 7978-7982 (1991)).

[**0109**] En un caso, los anticuerpos humanos recombinantes pueden aislarse mediante el cribado de una biblioteca de anticuerpos combinatoria recombinante preparado como anteriormente. En un caso, la biblioteca es una biblioteca de presentación de fagos scFv, generados usando los ADNc de VL y VH humanos preparados a partir de ARNm aislado de células B.

[**0110**] Los anticuerpos producidos por las bibliotecas sin tratar (naturales o sintéticos) puede ser de afinidad moderada (K_a de aproximadamente 10^6 a 10^7 M^{-1}), pero la maduración de afinidad también puede ser imitado in vitro mediante la construcción y volver a seleccionar a partir de bibliotecas secundarias como se describe en la técnica. Por ejemplo, la mutación puede introducirse al azar in vitro mediante el uso de la polimerasa propensa a errores (reportado en Leung et al, Technique, 1: 11-15. (1989)). Además, la maduración de afinidad puede llevarse a cabo mediante la mutación al azar una o más CDR, por ejemplo usando PCR con cebadores que llevan secuencia aleatoria que abarca el CDR de interés, en los clones de Fv individuales seleccionados y la detección de clones de mayor afinidad. WO 9607754 describe un procedimiento para inducir la mutagénesis en una CDR de una cadena ligera de inmunoglobulina para crear una biblioteca de genes de cadena ligera. Otro enfoque eficaz es para recombinar la VH o VL seleccionados por presentación de fagos con repertorios de dominio V variantes naturales obtenidos a partir de donantes no inmunizados y para la detección de afinidad más alta en varias rondas de reorganización de la cadena como se describe en Marks et al., Biotechnol., 10: 79-783 (1992). Esta técnica permite la producción de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos con una constante de disociación KD (koff/kon) de aproximadamente 10^{-9} M o menos.

[**0111**] En otros ejemplos procedimientos similares se pueden emplear usando bibliotecas que comprenden células eucariotas (por ejemplo, levadura) que expresan pares de unión en su superficie. Véase, por ejemplo, el documento USPN 7.700.302 y USSN 12/404.059. En un caso, el anticuerpo humano se selecciona de una biblioteca de fagos, donde esa biblioteca de fagos expresa anticuerpos humanos (Vaughan et al Nature Biotechnology 14: 309-314 (1996): Sheets et al Proc Natl Acad Sci USA. 95: 6157 a 6162 (1998) en otros ejemplos, los pares de unión humanas pueden aislarse a partir de bibliotecas combinatorias de anticuerpos generados en células eucariotas tales como levadura Véase por ejemplo, el documento USPN 7.700.302 tales técnicas permiten ventajosamente para el cribado de un gran número de moduladores candidatos y prever relativamente fácil manipulación de secuencias candidatas (por ejemplo, mediante maduración de la afinidad o de barajado recombinante).

[0112] Los anticuerpos humanos también se pueden fabricar mediante la introducción de loci de inmunoglobulina humana en animales transgénicos, por ejemplo, ratones en los que los genes de inmunoglobulina endógena han sido parcial o completamente se han introducido genes de inmunoglobulina inactivados y humanos. Tras la estimulación, se observa producción de anticuerpos humanos, que se asemeja mucho a la observada en los seres humanos en todos los aspectos, incluyendo el reordenamiento del gen, montaje, y repertorio de anticuerpos. Este enfoque se describe, por ejemplo, en USPNs. 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; 5.661.016, y USPNs. 6.075.181 y 6.150.584en relación con tecnología XenoMouse®; y Lonberg y Huszar, Intern Rev. Immunol 13: 65-93 (1995) Alternativamente, el anticuerpo humano puede prepararse vía la inmortalización de linfocitos B humanos que producen un anticuerpo dirigido contra un antígeno diana (tales linfocitos B pueden recuperarse de un individuo que padece un trastorno neoplásico o pueden haber sido inmunizados in vitro). Véase, por ejemplo, Cole et al., monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boerner et al, J. Immunol, 147 (1): 86-95 (1991); y USPN 5.750.373.

3. Procesamiento posterior

[0113] No importa cómo obtener, el modulador células productoras (por ejemplo, hibridomas, colonias de levadura, etc.) puede seleccionarse, clonado y además examinados para características deseables que incluyen, por ejemplo, el crecimiento robusto, alta producción de anticuerpo y, como se discute en más detalle a continuación, las características de anticuerpos deseables. Los hibridomas se puede expandir in vivo en animales singeneicos, en animales que carecen de un sistema inmunológico, por ejemplo, ratones desnudos, o en cultivo celular in vitro. Procedimientos de selección, clonación y expansión de hibridomas y/o colonias, cada una de las cuales produce una especie de anticuerpo discretos, son bien conocidos por los expertos normales en la técnica.

B. Producción de modulador recombinante

1. Información general

[**0114**] Una vez que la fuente es ADN perfeccionado que codifica los moduladores de DLL3 deseados se puede aislar fácilmente y se secuencia utilizando procedimientos convencionales (por ejemplo, usando sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a genes que codifican anticuerpo pesadas y cadenas ligeras). Las células de hibridoma aislados y subclonados (o fago o levadura colonias derivadas) pueden servir como una fuente preferida de tal ADN si el modulador es un anticuerpo. Si se desea, el ácido nucleico adicional puede ser manipulado como se describe aquí para crear agentes, incluyendo proteínas de fusión, o anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos. Más particularmente, el ADN aislado (que puede ser modificada) se puede utilizar para clonar secuencias de la región constante y variable de los anticuerpos de fabricación.

[0115] Por consiguiente, en ejemplos de ejemplo anticuerpos se pueden producir de forma recombinante usando procedimientos convencionales (tales como los expuestos en Al-Rubeal; An, y Shire et al todos supra, y Sambrook J. y Russell D. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY (2000); Ausubel et al, Short Protocols in Molecular Biology: a Compendium of Methods from current Protocols in Molecular Biology, Wiley, John & Sons, Inc. (2002)) en el que las células de hibridoma aisladas y subclonadas (o colonias derivadas de fagos o de levadura) sirven como una fuente preferida de moléculas de ácido nucleico.

[0116] El término "molécula de ácido nucleico", como se usa en el presente documento, pretende incluir moléculas de ADN y moléculas de ARN y variantes artificiales de los mismos (por ejemplo, ácidos nucleicos peptídicos), ya sea de cadena sencilla o de doble cadena. Los ácidos nucleicos pueden codificar una o ambas cadenas de un anticuerpo de la descripción, o un fragmento o derivado del mismo. Las moléculas de ácido nucleico de la descripción también se incluyen polinucleótidos suficientes para uso como sondas de hibridación, cebadores de PCR o cebadores de secuenciación para identificar, analizar, mutando o amplificar un polinucleótido que codifica un polipéptido; anti-sentido ácidos nucleicos para inhibir la expresión de un polinucleótido, y así como secuencias complementarias. Los ácidos nucleicos pueden ser de cualquier longitud. Pueden ser, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1.000, 1.500, 3.000, 5.000 o más nucleótidos de longitud, y/o puede comprender una o más secuencias, por ejemplo, secuencias reguladoras, y/o ser parte de un ácido nucleico más grande, por ejemplo, un vector. Se entenderá que tales secuencias de ácido nucleico pueden ser además manipulados para crear moduladores que incluyen anticuerpos quiméricos, humanizados o completamente humanos. Más particularmente, las moléculas de ácido nucleico aisladas (que pueden ser modificadas) se pueden utilizar para clonar secuencias de la región constante y variable de los anticuerpos de fabricación como se describe en el documento USPN 7.709.611.

[**0117**] El término "ácido nucleico aislado" significa una que el ácido nucleico fue (i) amplificado in vitro, por ejemplo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), (ii) producido de forma recombinante mediante clonación, (iii) purificado, por ejemplo por escisión y fraccionamiento por electroforesis en gel, o (iv) sintetizado, por ejemplo mediante síntesis química. Un ácido nucleico aislado es un ácido nucleico que está disponible para manipulación por técnicas de ADN recombinante.

[**0118**] Si se obtiene o se deriva de la tecnología de visualización de fagos, bibliotecas de levadura, la tecnología basada en hibridomas o sintéticamente la fuente del ácido nucleico que codifica la porción inmunorreactiva deseada del anticuerpo, es de entenderse que la presente descripción abarca el ácido nucleico moléculas y secuencias que codifican los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno o sus derivados. Además, la presente descripción está dirigida a vectores y células huésped que comprenden tales moléculas de ácido nucleico.

2. Hibridación e identidad de Secuencia

[0119] Como se ha indicado, la descripción proporciona además ácidos nucleicos que se hibridan con otros ácidos nucleicos en condiciones de hibridación particulares. Más específicamente, la descripción abarca ácidos moléculas nucleicos que se hibridan en condiciones de hibridación de rigurosidad moderada o alta (por ejemplo, como se define a continuación), a las moléculas de ácido nucleico de la invención. Procedimientos para la hibridación de ácidos nucleicos son bien conocidos en la técnica. Como es bien sabido, un moderadamente rigurosas condiciones de hibridación comprenden una solución de prelavado que contiene cloruro de 5x de sodio/citrato de sodio (SSC), 0,5% de SDS, EDTA 1,0 mM (pH 8,0), tampón de hibridación de alrededor de 50% de formamida, 6 x SSC, y una temperatura de hibridación de 55ºC (u otras soluciones de hibridación similares, como una que contiene aproximadamente 50% de formamida, con una temperatura de hibridación de 42ºC), y el lavado de condiciones de 60ºC, en 0,5xSSC, 0,1% SDS. A modo de comparación de hibridación en condiciones de hibridación altamente rigurosas comprenden el lavado con 6 x SSC a 45ºC, seguido de uno o más lavados en 0,1 x SSC, 0,2% SDS a 68ºC. Además, un experto en la técnica puede manipular las condiciones de hibridación y/o lavado para aumentar o disminuir la rigurosidad de la hibridación de tal manera que los ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que son al menos 65%, 70%, 75%, 80%, 85% , 90%, 95%, 98% o 99% idénticas entre sí permanecen típicamente hibridadas entre sí.

[0120] La descripción también incluye moléculas de ácido nucleico que son "sustancialmente idénticas" a las

moléculas de ácido nucleico descritas. En un caso, el término sustancialmente idénticas con respecto a una secuencia de ácido nucleico significa puede interpretarse como una secuencia de moléculas de ácido nucleico que muestra al menos aproximadamente 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, o 90% de identidad de secuencia . En otros ejemplos, las moléculas de ácido nucleico exhiben 95% o 98% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de referencia.

[0121] Los parámetros básicos que afectan a la elección de las condiciones de hibridación y la orientación para idear condiciones adecuadas se exponen, por ejemplo, Sambrook, Fritsch, y Maniatis (1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, capítulos 9 y 11; y Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al, eds, John Wiley & Sons, Inc., secciones 2.10 y 6.3 a 6.4), y puede ser determinada fácilmente por los que tienen experto ordinario en la técnica basándose en, por ejemplo, la longitud y/o composición de base del ácido nucleico.

[0122] La similitud de secuencia para polipéptidos, que también se denomina identidad de secuencia, se mide típicamente usando software de análisis de secuencia. El software de análisis de proteínas empareja secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservativas. Por ejemplo, el GCG herramienta de análisis de secuencias (Accelrys Software Inc.) contiene programas tales como "GAP" y "mejor ajuste" que se puede utilizar con los parámetros por defecto para determinar homología de secuencia o identidad de secuencia entre polipéptidos estrechamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo salvaje y una muteína del mismo. (Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1 o Durbin et Al, Biological Sequence Analysis: Probabilistic models of proteins and nucleic acids, Cambridge Press (1998)).

[0123] Las secuencias de polipéptidos también pueden compararse usando FASTA usando parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y la identidad ciento secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2000) supra). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la descripción a una base de datos que contiene un gran número de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente blastp o tblastn, usando parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410 y Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389 402.

[0124] A este respecto la descripción también incluye moléculas de ácido nucleico que codifican polipéptidos que son "sustancialmente idénticas" con respecto a una secuencia de polipéptido de la región variable de anticuerpo (por ejemplo, ya sea región variable de cadena pesada o ligera donante o la región variable de cadena pesada o ligera aceptora). Como se aplica a tales polipéptidos, el término "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico" significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean óptimamente, tal como mediante los programas GAP o Best-FIT usando pesos de hueco por defecto, comparten al menos 60% o 65% de identidad de secuencia, preferiblemente al menos 70%, 75%, 80%, 85%, o 90% de identidad de secuencia, incluso más preferiblemente al menos 93%, 95%, 98% o 99% de identidad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de residuos que no son idénticas difieren por sustituciones de aminoácidos conservativas. Una "sustitución de aminoácidos conservativa" es una en la que un residuo de aminoácido está sustituido por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución conservadora de aminoácidos no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los ejemplos en que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, la identidad de secuencia en porcentaje o grado de similitud puede ajustarse hacia arriba para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución.

3. Expresión

[0125] La variedad de procesos de expresión recombinante, es decir, la producción de ARN o de ARN y de la proteína/péptido, son bien conocidos como se expone, por ejemplo, en Berger y Kimmel, Guide to Molecular Cloning Techniques, Methods in volumen Enzymology 152 Academic Press, Inc., San Diego, Calif .; Sambrook et al., Molecular Cloning-A Laboratory Manual (3ª Ed.), Vol. 1-3, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (2000); y Current Protocols in Molecular Biology, FM Ausubel et al., eds., Current Protocols, una empresa conjunta entre Greene Publishing Associates, Inc. y John Wiley & Sons, Inc., (complementado por 2006).

[**0126**] Algunos de los términos de interés incluyen "secuencia de control de la expresión" que comprende promotores, ribosomas sitios, potenciadores y otros elementos de control que regulan la transcripción de un gen o la traducción del ARNm de unión. Como es bien sabido, un "promotor" o "región promotora" se refiere a una secuencia de ácido nucleico que generalmente se encuentra en dirección 5' (5') a la secuencia de ácido nucleico que se expresa y controles de expresión de la secuencia, proporcionando un sitio de reconocimiento y unión para RNA-polimerasa.

[**0127**] Los promotores de ejemplo que son compatibles según la invención incluyen promotores para SP6, T3 y T7 polimerasa, promotor de ARN U6 humano, el promotor de CMV, y promotores híbridos artificiales de los mismos (por ejemplo CMV) en la que una parte o partes se fusionan a una parte o partes de promotores de genes de otras

proteínas celulares, tales como por ejemplo, GAPDH humana (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), y que incluye o no incluye un intrón o intrones adicionales.

[**0128**] En ciertos ejemplos, la molécula de ácido nucleico puede estar presente en un vector, cuando sea apropiado con un promotor, que controla la expresión del ácido nucleico. El término "vector" bien conocido comprende cualquier vehículo intermediario para un ácido nucleico que permite que dicho ácido nucleico, por ejemplo, a ser introducido en células procarióticas y/o eucarióticas y, cuando proceda, para ser integrado en un genoma. Procedimientos de transformación de células de mamífero son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, USPNs. 4.399.216, 4.912.040, 4.740.461, y 4.959.455. Los vectores pueden incluir una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la descripción (por ejemplo, un anticuerpo completo, una cadena pesada o ligera de un anticuerpo, una VH o VL de un anticuerpo, o una porción del mismo, o una pesada o de cadena ligera CDR, un Fv de cadena sencilla, o fragmentos o variantes de los mismos), unido operativamente a un promotor (véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 86/05807; la publicación PCT WO 89/01036; y USPN 5.122.464).

[**0129**] Una variedad de sistemas de vectores de expresión en huésped están disponibles comercialmente, y muchos son compatibles con las enseñanzas del presente documento y puede ser utilizado para expresar los moduladores de la invención. Tales sistemas incluyen, pero no se limitan a, microorganismos tales como bacterias (por ejemplo, E. coli, B. subtilis, Streptomyces) transformadas con ADN de bacteriófago recombinante, ADN de plásmido o vectores de expresión de ADN de cósmido que contienen secuencias de modulador de codificación; levadura (por ejemplo, Saccharomyces, Pichia) transfectadas con vectores de expresión de levadura recombinante que contiene las secuencias de codificación del modulador; sistemas celulares de insectos infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen secuencias de codificación del modulador; sistemas de células vegetales (por ejemplo, Nicotiana, Arabidopsis, lenteja de agua, maíz, trigo, patata, etc.) infectados con vectores recombinantes de expresión viral (por ejemplo, virus mosaico de la coliflor; virus del mosaico del tabaco) o transfectadas con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contiene las secuencias de codificación del modulador; o sistemas de células de mamíferos (por ejemplo, COS, CHO, BHK, 293, 3T3, etc.) que albergan construcciones de expresión recombinantes que contienen promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, promotor metalotioneína) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el adenovirus tarde promotor; el promotor de 7,5 K del virus vaccinia).

[**0130**] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "célula huésped" cubre cualquier tipo de sistema celular que puede ser diseñado para generar los polipéptidos y moléculas de unión a antígeno de la presente descripción. En un caso, la célula huésped está diseñado para permitir la producción de una molécula de unión a antígeno con glucoformas modificadas. En un ejemplo preferido, la molécula ligante de antígeno, o antígeno variante molécula de unión, es un, fragmento de anticuerpo, o proteína de fusión de anticuerpos. En ciertos ejemplos, las células huésped han sido manipuladas adicionalmente para expresar mayores niveles de uno o más polipéptidos que tienen actividad de N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnT111). Las células huésped compatibles incluyen células cultivadas, por ejemplo, células cultivadas de mamífero, tales como células CHO, células BHK, células NSO, células SP2/0, células de mieloma YO, células de mieloma de ratón P3X63, células PER, células PER.C6 o células de hibridoma, levadura células, células de insecto, y células de plantas, por nombrar sólo unos pocos, pero también células comprendidas dentro de un animal transgénico, planta transgénica o planta de cultivo o tejido animal.

[0131] Para la producción a largo plazo, de alto rendimiento de proteínas recombinantes se prefiere la expresión estable. Por consiguiente, las líneas celulares que expresan de forma estable el modulador seleccionado pueden ser diseñados usando técnicas reconocidas en la técnica estándar. En lugar de usar vectores de expresión que contienen orígenes de replicación virales, las células huésped pueden transformarse con ADN controlado por elementos de expresión apropiada de control (por ejemplo, promotor, potenciador, secuencias, terminadores de transcripción, sitios de poliadenilación, etc.) y un marcador seleccionable. Cualquiera de los sistemas de selección bien conocidos en la técnica pueden utilizarse, incluyendo el sistema de expresión de gen de la glutamina sintetasa (el sistema GS), que proporciona un enfoque eficaz para potenciar la expresión bajo ciertas condiciones. El sistema GS se discute, en todo o parte en relación con las patentes EP 0 216 846, 0 256 055, 0 323 997 y 0 338 841 y USPNs 5.591.639 y 5.879.936.

[0132] Otro sistema de expresión preferido, Freedom™ CHO-S Kit se proporciona comercialmente por Life Technologies (número de catálogo A13696-01) también permite el desarrollo de líneas celulares estables que puede utilizarse para la producción de modulador.

[0133] Dichos sistemas de expresión en huésped representan vehículos por los cuales las secuencias codificantes de interés pueden producirse y posteriormente purificarse, pero también representan células que pueden, cuando transformadas o transfectadas con el nucleótido apropiado secuencias de codificación, expresan una molécula de la descripción in situ. La célula huésped puede ser co-transfectada con dos vectores de expresión de la invención, por ejemplo, el primer vector que codifica un polipéptido de cadena pesada derivada y el segundo vector que codifica un polipéptido derivado de cadena ligera.

[0134] Por lo tanto, en ciertos ejemplos, la presente descripción proporciona células huésped recombinantes que permiten la expresión de anticuerpos o porciones de los mismos. Los anticuerpos producidos mediante la expresión

en dichas células huésped recombinantes se denominan aquí anticuerpos como recombinantes. La presente descripción también proporciona células de la progenie de tales células huésped, y los anticuerpos producidos por la misma.

C. Síntesis Química

[0135] Además, los moduladores pueden sintetizarse químicamente usando técnicas conocidas en la técnica (por ejemplo, véase Creighton, 1983, Proteínas: Structures and Molecular Principles, WH Freeman & Co., Nueva York, y Hunkapiller, M., et al. 1984, Nature 310: 105-111). Además, si se desea, los aminoácidos no clásicos o análogos de aminoácidos químicos (tales como isómeros D de los aminoácidos comunes, ácido 2,4-diaminobutírico, ácido a-amino isobutírico, ácido 4-aminobutírico, y similares) se pueden introducir como una sustitución o adición en una secuencia de polipéptido.

D. Sistemas transgénicos

[0136] En otros ejemplos moduladores pueden ser producidos transgénicamente mediante la generación de un mamífero o planta que es transgénico para moléculas recombinantes, tales como las secuencias de cadena pesada y ligera de inmunoglobulina y que produce los compuestos deseados en una forma recuperable. Esto incluye, por ejemplo, la producción de moduladores de la proteína (por ejemplo, anticuerpos) en, y la recuperación de, la leche de cabras, vacas, u otros mamíferos. Véase, por ejemplo, USPNs. 5.827.690, 5.756.687, 5.750.172, y 5.741.957. En algunos ejemplos, los animales transgénicos no humanos que comprenden loci de inmunoglobulina humana se inmunizan para producir anticuerpos.

[0137] Otras técnicas transgénicas se exponen en Hogan et al, Manipulating the Mouse Embryo: A Laboratory Manual 2ª ed, Cold Spring Harbor Press (1999);.. Jackson et al, Ratón Genética y Transgénicos: A Practical Approach, Oxford University Press (2000); y Pinkert, Transgenic Animal Technology: Un Manual de Laboratorio, Academic Press (1999) y el documento USPN 6.417.429. En algunos ejemplos, los animales no humanos son ratones, ratas, ovejas, cerdos, cabras, vacas o caballos, y el producto deseado se produce en la sangre, leche, orina, saliva, lágrimas, moco y otros fluidos corporales de la que es pueden obtener fácilmente usando técnicas de purificación reconocidos en la técnica.

[0138] Otros sistemas de producción compatibles incluyen procedimientos para preparar anticuerpos en plantas tales como los descritos, por ejemplo, en USPNs. 6.046.037 y 5.959.177.

E. Aislamiento/Purificación

[0139] Una vez que un modulador de la descripción se ha producido mediante expresión recombinante o cualquier otra de las técnicas descritas, se puede purificar por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la purificación de inmunoglobulinas o proteínas. En este respecto, el modulador puede ser "aislado", que significa que se ha identificado y separado y/o recuperado de un componente de su entorno natural. Los componentes contaminantes de su entorno natural son materiales que interferirían con los usos diagnósticos o terapéuticos para el polipéptido y pueden incluir enzimas, hormonas, y otros solutos proteicos o no proteicos. Los moduladores aislados incluyen un modulador in situ dentro de células recombinantes ya que al menos un componente del entorno natural del polipéptido no estará presente.

[0140] Si la molécula deseada se produce intracelularmente, como un primer paso, los restos de partículas, bien células huésped o fragmentos lisados, se puede eliminar, por ejemplo, por centrifugación o ultrafltration. Cuando el modulador se secreta en el medio, los sobrenadantes de tales sistemas de expresión generalmente se concentran primero usando un filtro de concentración de proteínas disponible comercialmente, por ejemplo, una unidad Amicon o Pellicon de ultrafiltración (Millipore Corp.). Una vez que se eliminan los contaminantes insolubles de la preparación el modulador puede purificarse adicionalmente usando técnicas estándar tales como, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatita, electroforesis en gel, diálisis, y cromatografía de afinidad, con cromatografía de afinidad de particular interés. A este respecto la proteína A se puede utilizar para purificar anticuerpos que se basan en cadenas pesadas IgG4 IgG1 humana, IgG2 o (Lindmark, et al, J Immunol Meth. 62: 1 (1983)) mientras que la proteína G se recomienda para todos los isotipos de ratón y para IgG3 humana (Guss, et al, EMBO J. 5: 1567 (1986)). Otras técnicas para la purificación de proteínas tales como fraccionamiento en una columna de intercambio iónico, precipitación con etanol, HPLC de fase inversa, cromatografía en sílice, cromatografía en heparina, cromatografía de sefarosa en una resina de intercambio aniónico o catiónico (como una columna de ácido poliaspártico), cromatoenfoque, SDS PAGE y precipitación con sulfato de amonio también están disponibles dependiendo del anticuerpo a recuperar. En ejemplos particularmente preferidos se purificarán los moduladores de la presente descripción, al menos en parte, usando proteína A o cromatografía de afinidad G Protein.

VI. Fragmentos y derivados de modulador de DLL3

[**0141**] Cualquiera que sea la generación y la metodología de producción seleccionadas, los moduladores de la presente descripción reaccionan, se unen, se combinan, complejo, conectar, fijar, unir, interactuar o de otra manera

asociar con un determinante diana (por ejemplo, antígeno) y con ello proporcionar los resultados deseados. Cuando el modulador comprende un anticuerpo o fragmento, construir o derivado del mismo tipo de asociaciones puede ser a través de uno o más "sitios de unión" o "componentes de unión" expresaron en el anticuerpo, en donde un sitio de unión comprende una región de un polipéptido que es responsable de forma selectiva la unión a una molécula o antígeno de interés objetivo. Los dominios de unión comprenden al menos un sitio de unión (por ejemplo, un anticuerpo IgG intacto tendrá dos dominios de unión y dos sitios de unión). Los dominios de unión de ejemplo incluyen un dominio variable de anticuerpo, un dominio de unión al receptor de un ligando, un dominio de unión a ligando de un receptor o un dominio enzimático.

A. Anticuerpos

[0142] Como se ha señalado anteriormente, el término "anticuerpo" se destina a cubrir, al menos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiclonales, anticuerpos quiméricos, anticuerpos con CDR injertadas, anticuerpos humanizados y primatizados, anticuerpos humanos, anticuerpos producidos de forma recombinante, intracuerpos, anticuerpos multiespecíficos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos monovalentes, anticuerpos multivalentes, anticuerpos anti-idiotípicos, así como anticuerpos sintéticos.

B. Fragmentos

[0143] Independientemente de la forma del modulador (por ejemplo, quiméricos, humanizados, etc.) se selecciona para llevar a la práctica la descripción, se entenderá que los fragmentos inmunorreactivos de los mismos se pueden usar según las enseñanzas del presente documento. Un "fragmento de anticuerpo" comprende al menos una porción de un anticuerpo intacto. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "fragmento" de una molécula de anticuerpo incluye fragmentos de unión a antígeno de los anticuerpos, y el término "fragmento de unión a antígeno" se refiere a un fragmento de polipéptido de una inmunoglobulina o anticuerpo que se une o reacciona inmunoespecíficamente con un antígeno seleccionado o determinante inmunogénico del mismo o compite con el anticuerpo intacto del que los fragmentos se derivan para la unión específica a antígeno.

[0144] Los fragmentos de ejemplo incluyen: VL, VH, scFv, fragmento $F(ab')_2$, fragmento Fab, fragmento Fd, fragmento Fv, fragmentos de anticuerpos de dominio único, diacuerpos, anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo de cadena sencilla y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpos. Además, un fragmento activo comprende una porción del anticuerpo que conserva su capacidad de interactuar con el antígeno/sustrato o receptores y se modifican de una manera similar a la de un anticuerpo intacto (aunque tal vez con algo menos de eficiencia).

[0145] En otras realizaciones, un fragmento de anticuerpo es uno que comprende la región Fc y que retiene al menos una de las funciones biológicas normalmente asociadas con la región Fc cuando está presente en un anticuerpo intacto, tal como unión a FcRn, modulación de la vida media del anticuerpo, función ADCC y unión de complemento. En una realización, un fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monovalente que tiene una vida media in vivo sustancialmente similar a un anticuerpo intacto. Por ejemplo, un fragmento de dicho anticuerpo puede comprender un brazo de unión a antígeno unido a una secuencia Fc capaz de conferir estabilidad in vivo al fragmento.

[0146] Como es bien reconocido por los expertos en la técnica, los fragmentos pueden obtenerse por medio de tratamiento químico o enzimático (tal como papaína o pepsina) de una cadena de anticuerpo o anticuerpo intacto o completo o por medios recombinantes. Véase, por ejemplo, Fundamental Immunology, W.E. Paul, ed., Raven Press, Nueva York (1999), para una descripción más detallada de fragmentos de anticuerpos.

C. Derivados

[**0147**] La descripción incluye además derivados de modulador inmunorreactivos y moléculas de unión a antígeno que comprenden una o más modificaciones.

1. Anticuerpos multivalentes

[0148] En un ejemplo, los moduladores de la descripción pueden ser monovalentes o multivalentes (por ejemplo, bivalente, trivalente, etc.). Tal como se utiliza en el presente documento, el término "valencia" se refiere al número de posibles sitios de unión diana asociados con un anticuerpo. Cada sitio de unión diana se une específicamente a una molécula diana o posición o locus específico en una molécula diana. Cuando un anticuerpo es monovalente, cada sitio de unión de la molécula se unirá específicamente a una posición de antígeno único o epítopo. Cuando un anticuerpo comprende más de un sitio de unión diana (multivalente), cada sitio de unión diana puede unirse específicamente a las mismas o diferentes moléculas (por ejemplo, se puede unir a diferentes ligandos o diferentes antígenos, o diferentes epítopos o posiciones en el mismo antígeno). Véase, por ejemplo, el documento USPN 2009/0130105. En cada caso al menos uno de los sitios de unión comprenderá un epítopo, motivo o dominio asociado con una isoforma de DLL3.

[0149] En un ejemplo, los moduladores son anticuerpos biespecíficos en los que las dos cadenas tienen especificidades diferentes, tal como se describe en Millstein et al, 1983, Nature, 305: 537-539. Otras realizaciones incluyen anticuerpos con especificidades adicionales tales como anticuerpos triespecíficos. Otros constructos multiespecíficos compatibles más sofisticados y los procedimientos de su fabricación se explican en la USPN 2009/0155255, así como el documento WO 94/04690; Suresh et al, 1986, Methods in Enzymology, 121; 210; y WO96/27011.

[0150] Como se mencionó anteriormente, los anticuerpos multivalentes pueden unirse inmunoespecíficamente a diferentes epítopos de la molécula diana deseada o pueden unirse inmunoespecíficamente tanto a la molécula diana como a un epítopo heterólogo, tal como un polipéptido heterólogo o material de soporte sólido. Aunque las realizaciones preferidas de los anticuerpos anti-DLL3 solamente se unen a dos antígenos (es decir, anticuerpos biespecíficos), los anticuerpos con especificidades adicionales tales como anticuerpos triespecíficos están también abarcados por la presente invención. Los anticuerpos biespecíficos también incluyen anticuerpos reticulados o "heteroconjugados". Por ejemplo, uno de los anticuerpos en el heteroconjugado puede acoplarse a avidina, el otro a biotina. Dichos anticuerpos se han propuesto, por ejemplo, que dirigen células del sistema inmunitario a células no deseadas (USPN 4.676.980), y para el tratamiento de la infección por VIH (WO 91/00360, WO 92/200373 y EP 03089). Los anticuerpos heteroconjugados se pueden fabricar utilizando cualquier procedimiento de reticulación conveniente. Los agentes de reticulación adecuados son bien conocidos en la técnica, y se describen en el documento USPN 4.676.980, junto con una serie de técnicas de reticulación.

[0151] En otras realizaciones, los dominios variables de anticuerpos con las especificidades de unión deseadas (sitios de combinación anticuerpo-antígeno) se fusionan con secuencias de dominio constante de inmunoglobulina, tales como un dominio constante de cadena pesada de inmunoglobulina que comprende al menos parte de la bisagra, regiones C_H2, y/o regiones C_H3, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

2. Modificaciones de la región Fc

[0152] Además de las diferentes modificaciones, sustituciones, adiciones o supresiones a la región variable o de unión de los moduladores descritos (por ejemplo, Fc-DLL3 o anticuerpos anti-DLL3) establecidos anteriormente, los expertos en la técnica entenderán que los ejemplos seleccionados de la presente descripción también pueden comprender sustituciones o modificaciones de la región constante (es decir, la región Fc). Más particularmente, se contempla que los moduladores de DLL3 de la descripción pueden contener entre otras cosas uno o más residuos de sustituciones, mutaciones de aminoácidos y/o modificaciones que dan como resultado un compuesto con características preferidas incluyendo, pero no limitado a: farmacocinética alterada, aumento vida media en suero, aumento de la afinidad de unión, inmunogenicidad reducida, aumento de la producción, unión alterada a un receptor Fc (FcR) de ligando Pc, actividad "ADCC" (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos) o“CDC” (citotoxicidad dependiente del complemento) mejorada o reducida, glicosilación y/o enlaces disulfuro alterados y especificidad de unión modificada. A este respecto, se entenderá que estas variantes de Fc se pueden usar ventajosamente para mejorar las propiedades antineoplásicas eficaces de los moduladores descritos.

[0153] Con este fin, ciertas realizaciones de la invención pueden comprender sustituciones o modificaciones de la región Fc, por ejemplo la adición de uno o más residuos de aminoácidos, sustituciones, mutaciones y/o modificaciones para producir un compuesto con funciones efectoras Fc mejoradas o preferidas. Por ejemplo, los cambios en los residuos de aminoácidos implicados en la interacción entre el dominio Fc y un receptor de Fc (por ejemplo, Fcγ RI, Fcγ RIIA y B, Fcγ RIII y FcRn) pueden conducir a un aumento de la citotoxicidad y/o farmacocinética alterada, como el aumento vida media en suero (véase, por ejemplo, Ravetch y Kinet, Annu Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991); Capel et al, Immunomethods 4: 25-34 (1994); y de Haas et al, .J. Lab Clin Med 126: 330-41 (1995)).

[0154] En realizaciones seleccionadas, los anticuerpos con una mayor in vivo la vida media en se pueden generar mediante la modificación (por ejemplo, sustitución, deleción o adición) residuos de aminoácidos identificados como implicados en la interacción entre el dominio Fc y el receptor FcRn (véase, por ejemplo, publicación Internacional nº WO 97/34631; WO 04/029207; USPN 6.737.056 y USPN 2003/0190311 con respecto a tales realizaciones, las variantes de Fc pueden proporcionar vidas medias en un mamífero, preferiblemente un ser humano, de más de 5 días, mayor de 10 días, mayor de 15 días, preferiblemente mayor de 20 días, mayor de 25 días, mayor de 30 días, mayor de 35 días, mayor de 40 días, mayor de 45 días, mayor de 2 meses, mayor de 3 meses , mayor de 4 meses, o mayor de 5 meses. El aumento de los resultados la vida media en un título del suero más alta que de este modo reduce la frecuencia de la administración de los anticuerpos y/o reduce la concentración de los anticuerpos a ser administrado. La unión a humana FcRn in vivo y s erum media vida de polipéptidos humanos de alta afinidad de unión a FcRn se puede ensayar, por ejemplo, en ratones transgénicos o líneas celulares humanas transfectadas que expresan FcRn humano, o en primates a los que se administran los polipéptidos con una región Fc variante. WO 2000/42072 describe variantes de anticuerpos con la mejora o disminución de la unión a FcRns. Véase también, por ejemplo, Escudos et al. J. Biol. Chem. 9 (2): 6591 a 6604 (2001).

[**0155**] En otras realizaciones, las alteraciones de Fc pueden conducir a actividad CDC o ADCC mejorada o reducida. Como en conocida en la técnica, CDC se refiere a la lisis de una célula diana en presencia del complemento, y ADCC se refiere a una forma de citotoxicidad en la que Ig secretada obligado a FcR presentes en

ciertas células citotóxicas (por ejemplo, células asesinas naturales, neutrófilos, y macrófagos) permite a estas células efectoras citotóxicas se unan específicamente a una célula diana portadora del antígeno y posteriormente destruir la célula diana con citotoxinas. En el contexto de las variantes de anticuerpos invención instantánea se proporcionan con "alterado" afinidad de unión de FcR, que o bien está mejorada o disminuida de unión en comparación con un padre o anticuerpo no modificado o a un anticuerpo que comprende una secuencia nativa de FcR. Tales variantes que exhiben unión disminuida pueden poseer poca o ninguna unión apreciable, por ejemplo, la unión a la FcR en comparación con una secuencia nativa, por ejemplo, como se determina por técnicas bien conocidas en la técnica 0-20%. En otras realizaciones, la variante exhibe unión mejorada en comparación con la inmunoglobulina nativa dominio Fc. Se entenderá que estos tipos de variantes de Fc se pueden usar ventajosamente para mejorar las propiedades anti-neoplásicos eficaces de los anticuerpos descritos. En aún otras realizaciones, tales alteraciones conducen a una mayor afinidad de unión, una inmunogenicidad reducida, aumento de la producción, glicosilación alterado y/o enlaces disulfuro (por ejemplo, por sitios de conjugación), modificado especificidad de unión, el aumento de la fagocitosis; y/o regulación a la baja de los receptores de la superficie celular (por ejemplo, receptor de células B; BCR), etc.

3. Glicosilación alterada

[0156] Todavía otros ejemplos comprenden uno o más glicoformas diseñadas, es decir, un modulador de DLL3 que comprende un patrón alterado de glicosilación o la composición de hidratos de carbono alterado que está unido covalentemente a la proteína (por ejemplo, en el dominio Fc). Véase, por ejemplo, Shields, R, L. et al. (2002) J. Biol. Chem. 277: 26.733 a 26.740. Las glicoformas diseñadas pueden ser útiles para una variedad de propósitos, incluyendo pero no limitado a, aumentar o reducir la función efectora, aumentar la afinidad del modulador a una diana o facilitar la producción del modulador. En ciertas realizaciones donde se desea una función efectora reducida, la molécula puede ser diseñada para expresar una forma aglicosilada. Las sustituciones que pueden resultar en la eliminación de uno o más sitios de glicosilación de la estructura de la región variable para eliminar de este modo la glicosilación en ese sitio son bien conocidos (véase, por ejemplo USPNs. 5.714.350 y 6.350.861). A la inversa, el aumento de las funciones efectoras o mejora de la unión puede ser impartida a la molécula que contiene Fc por diseño en uno o más sitios de glicosilación.

[**0157**] Otras realizaciones incluyen una variante de Fc que tiene una composición de glicosilación alterada, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tiene cantidades reducidas de residuos fucosilo o un anticuerpo que tiene una más estructuras de GlcNAc. Tales patrones de glicosilación alterados se han demostrado que aumentan la capacidad de ADCC de anticuerpos. Las glicoformas diseñadas pueden ser generados por cualquier procedimiento conocido para un experto en la técnica, por ejemplo mediante el uso de cepas de expresión modificadas por ingeniería o variantes, mediante la co-expresión con una o más enzimas (por ejemplo N-acetilglucosaminiltransferasa III (GnTI11)), mediante la expresión de una molécula que comprende una región Fc en diversos organismos o líneas celulares de diferentes organismos o mediante la modificación de hidratos de carbono después de que la molécula que comprende la región Fc se haya expresado (véase, por ejemplo, el documento WO 2012/117002).

4. Procesamiento adicional

[0158] Los moduladores se pueden modificar diferencialmente durante o después de la producción, por ejemplo, por glicosilación, acetilación, fosforilación, amidación, derivatización por grupos protectores/de bloqueo conocidos, escisión proteolítica, unión a una molécula de anticuerpo u otro ligando celular, etc. Cualquiera de las numerosas modificaciones químicas pueden llevarse a cabo mediante técnicas conocidas, incluyendo pero no limitado, a la escisión química específica mediante bromuro de cianógeno, tripsina, quimotripsina, papaína, proteasa V8, $NaBH_4$, acetilación, formilación, oxidación, reducción, síntesis metabólica en presencia de tunicamicina, etc.

[**0159**] Diversas modificaciones post-traduccionales también abarcadas por la invención incluyen, por ejemplo, cadenas de carbohidratos ligados a N u O, procesamiento de los extremos N-terminal o C-terminal, unión de restos químicos al esqueleto de aminoácidos, modificaciones químicas de las cadenas de carbohidratos ligadas a O o N, y adición o deleción de un residuo de metionina N-terminal como resultado de la expresión en la célula huésped procariota. Además, los moduladores también pueden modificarse con un marcador detectable, tal como un marcador enzimático, fluorescente, radioisotópico o de afinidad para permitir la detección y el aislamiento del modulador.

VII. Características del modulador

[0160] No importa cómo obtener o qué formas antes mencionadas toma el modulador, diferentes casos de los moduladores descritos pueden exhibir ciertas características. En ejemplos seleccionados, las células productoras de anticuerpos (por ejemplo, hibridomas o colonias de levadura) pueden seleccionarse, clonaron y además examinados para propiedades favorables que incluyen, por ejemplo, el crecimiento robusto, alta producción de modulador y como se discute en más detalle a continuación, las características de modulador deseables. En otros ejemplos características del modulador se pueden impartir o influenciadas por la selección de un antígeno particular (por ejemplo, una isoforma específica DLL3) o un fragmento inmunorreactivo del antígeno diana para la inoculación del animal. Todavía en otros ejemplos los moduladores seleccionados pueden modificarse por ingeniería genética como

se describió anteriormente para mejorar o refinar características inmunoquímicos tales como afinidad o la farmacocinética.

A. Moduladores neutralizantes

[0161] En ciertos ejemplos, los moduladores comprenderán anticuerpos "neutralizantes" o derivados o fragmentos de los mismos, es decir, la presente descripción puede comprender moléculas de anticuerpos que se unen dominios específicos, motivos o epítopos y son capaces de bloquear, reducir o inhibir la biológica actividad de DLL3. Más en general, el término "anticuerpo neutralizante" se refiere a un anticuerpo que se une a, o interactúa con una molécula o ligando diana y previene la unión o asociación de la molécula diana a una pareja de unión tal como un receptor o sustrato, interrumpiendo de este modo una respuesta biológica que de otra resultaría de la interacción de las moléculas.

[0162] Se entenderá que los ensayos de unión competitiva conocidos en la técnica se pueden usar para valorar la unión y la especificidad de un anticuerpo o fragmento inmunológicamente funcional o derivado del mismo. Con respecto a la presente invención se llevará a cabo un anticuerpo o fragmento para inhibir o reducir la unión de DLL3 a un socio o la unión del sustrato cuando un exceso de anticuerpo reduce la cantidad de compañero de unión unido a DLL3 en al menos aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 99% o más tal como se mide, por ejemplo, por la actividad del receptor Notch o en un ensayo de unión competitiva in vitro. En el caso de anticuerpos a DLL3 por ejemplo, un anticuerpo neutralizante o antagonista alterarán preferiblemente la actividad del receptor Notch en al menos aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90 %, 95%, 97%, 99% o más. Se entenderá que esta actividad modificada puede ser medido directamente usando técnicas reconocidas en la técnica o se puede medir por el impacto de la actividad alterada tiene en dirección 3' (por ejemplo, la oncogénesis, la supervivencia celular o la activación o supresión de Notch genes de respuesta). Preferiblemente, la capacidad de un anticuerpo para neutralizar la actividad DLL3 se evalúa mediante la inhibición de la DLL3 unión a un receptor Notch o mediante la evaluación de su capacidad para aliviar DLL3 mediada por la represión de la señalización de Notch.

B. Moduladores de internalización

[0163] Hay evidencia de que una parte sustancial de la proteína DLL3 expresada permanece asociado con la superficie celular tumorigénico, permitiendo de este modo la localización y la internalización de los moduladores descritos. En ejemplos preferidos, tales moduladores pueden estar asociados con, o conjugarse a, agentes contra el cáncer, tales como restos citotóxicos que matan a la célula tras la internalización. En ejemplos particularmente preferidos, el modulador comprenderá un conjugado de anticuerpo y fármaco de internalización.

[**0164**] Como se usa en el presente documento, un modulador que "internaliza" es uno que se recoge (junto con cualquier carga útil) por la célula tras la unión a un antígeno o receptor asociado. Como se entenderá, el modulador de internalización puede, en ejemplos preferidos, comprenden un anticuerpo, incluyendo fragmentos de anticuerpos y derivados de los mismos, así como conjugados de anticuerpos. La internalización puede producirse in vitro o in vivo. Para aplicaciones terapéuticas, la internalización se producirá preferiblemente in vivo en un sujeto en necesidad del mismo. El número de moléculas de anticuerpo internalizadas puede ser suficiente o adecuada para matar a una célula que expresa el antígeno, especialmente un cáncer de células madre que expresan el antígeno. Dependiendo de la potencia del conjugado de anticuerpo o anticuerpo, en algunos ejemplos, la captación de una sola molécula de anticuerpo en la célula es suficiente para destruir la célula diana a la que se une el anticuerpo. Por ejemplo, ciertas toxinas son tan altamente potente que la internalización de unas pocas moléculas de la toxina conjugada con el anticuerpo es suficiente para matar la célula tumoral. Si un anticuerpo se internaliza tras la unión a una célula de mamífero se puede determinar mediante diversos ensayos, incluyendo los descritos en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, los Ejemplos 12 y 15-17). Los procedimientos para detectar si un anticuerpo se internaliza en una célula también se describen en el documento USPN 7.619.068.

C. Moduladores de agotamiento

[0165] En otras realizaciones, los anticuerpos comprenderá ozono anticuerpos o derivados o fragmentos de los mismos. El término anticuerpo de "agotamiento" se refiere a un anticuerpo que se une preferiblemente a o se asocia con un antígeno sobre o cerca de la superficie celular e induce, promueve o causa la muerte o eliminación de la célula (por ejemplo, por los CDC, ADCC o la introducción de un citotóxico agente). En algunas realizaciones, los anticuerpos de agotamiento seleccionados se asocian o conjugan a un agente citotóxico.

[0166] Preferiblemente, un anticuerpo de agotamiento será capaz de quitar, incapacitar, eliminar o matar al menos el 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, o 99% de las células tumorigénicas DLL3 en una población de células definida. En algunas realizaciones la población de células puede comprender enriquecido, seccionado, las células perpetuar tumorales purificados o aislados. En otras realizaciones la población de células puede comprender muestras tumorales enteras o extractos tumorales heterogéneos que comprenden células perpetuar tumorales. Los expertos en la técnica entenderán que las técnicas bioquímicas estándar como se describe en los Ejemplos a continuación (por ejemplo, los Ejemplos 13 y 14) se puede usar para controlar y cuantificar el

agotamiento de células tumorigénicas o células perpetuar tumorales según las enseñanzas del presente documento.

D. Agrupamiento (“binning”) y unión a epítopo

[0167] Se entenderá además los moduladores anticuerpos DLL3 contra descritos asociarán con, o unirse a, epítopos discretos o determinantes inmunogénicos presentados por la diana seleccionada o fragmento del mismo. En ciertas realizaciones, epítopo o determinantes inmunogénicos incluyen agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcar, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo, y, en ciertas realizaciones, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o específica cargar características. Por lo tanto, como se usa aquí el término "epítopo" incluye cualquier determinante proteico capaz de unión específica a una inmunoglobulina o receptor de células T o de otra manera interactuar con una molécula. En ciertas realizaciones, se dice que un anticuerpo se une específicamente (o se unen inmunoespecíficamente o reaccionar) a un antígeno cuando reconoce preferencialmente su antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. En realizaciones preferidas, se dice que un anticuerpo para unirse específicamente a un antígeno cuando la constante de equilibrio de disociación (KD) es menor que o igual a 10^{-6} M o menor que o igual a 10^{-7}M, más preferiblemente cuando el equilibrio de disociación constante es menor que o igual a 10^{-8}M, y aún más preferiblemente cuando la constante de disociación es menor que o igual a 10^{-9}M

[**0168]** Más directamente el término "epítopo" se utiliza en su sentido bioquímico habitual y se refiere a aquella porción del antígeno diana capaz de ser reconocida y unida específicamente por un modulador anticuerpo particular. Cuando el antígeno es un polipéptido tal como DLL3, los epítopos generalmente pueden estar formados de ambos aminoácidos contiguos y aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína ("epítopos conformacionales"). En tales epítopos conformacionales los puntos de interacción se producen a través de residuos de aminoácidos en la proteína que están separados linealmente una de la otra. Los epítopos formados a partir de aminoácidos contiguos (denominado a veces como epítopos "continuos" o "lineales") típicamente se retienen sobre la desnaturalización de proteínas, mientras que los epítopos formados por el plegamiento terciario típicamente se pierden tras la desnaturalización de proteínas. En cualquier caso un epítopo de anticuerpo incluye típicamente al menos 3, y más habitualmente, al menos 5 o 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única.

[**0169**] A este respecto, se entenderá que, en ciertos ejemplos, un epítopo puede estar asociada con, o residir en, una o más regiones, dominios o motivos de la proteína DLL3 (por ejemplo, aminoácidos 1-618 de la isoforma 1). Como se discute en más detalle en este documento la región extracelular de la proteína DLL3 comprende una serie de dominios generalmente reconocidos que incluyen seis dominios similares a EGF y un dominio de DSL. Para los fines de la presente descripción el término "dominio" se utiliza según su significado generalmente aceptado y se llevará a cabo para referirse a una identificable o definible entidad estructural conservada dentro de una proteína que presenta un contenido de estructura secundaria distintivo. En muchos ejemplos, dominios homólogos con funciones comunes suelen mostrar similitudes de secuencia y ser hallado en una serie de proteínas diferentes (por ejemplo, los dominios similares a EGF se informa encontrado en al menos 471 proteínas diferentes). Del mismo modo, el término "motivo" reconocido en la técnica será utilizado según su significado habitual y se referirá generalmente a una región corta, conservada de una proteína que es típicamente de diez a veinte residuos de aminoácidos contiguos. Como se ha discutido a lo largo de, las instancias seleccionadas comprenden moduladores que se asocian con o se unen a un epítope dentro de regiones, dominios o motivos de DLL3 específicos.

[0170] En cualquier caso, una vez que se determina un epítopo deseado en un antígeno, es posible generar anticuerpos frente a ese epítopo, por ejemplo, mediante la inmunización con un péptido que comprende el epítopo utilizando las técnicas descritas en la presente invención. Alternativamente, durante el proceso de descubrimiento, la generación y caracterización de anticuerpos pueden elucidar información acerca de epítopos deseables situados en dominios o motivos específicos. A partir de esta información, es posible entonces detectar anticuerpos competitivos para la unión al mismo epítopo. Un enfoque para lograr esto es llevar a cabo estudios de competición para encontrar anticuerpos que se unen competitivamente entre sí, es decir, los anticuerpos compiten por la unión al antígeno. Un proceso de alto rendimiento para binning anticuerpos en base a su competencia cruzada se describe en el documento WO 03/48731. Otros procedimientos de binning o mapeo a nivel de dominio o de epítopos que comprenden competencia de modulador o expresión de fragmento de antígeno en levadura se exponen en los Ejemplos 9 y 10 a continuación.

[**0171**] Tal como se utiliza aquí, el término "binning" o “agrupación” se refiere a procedimientos utilizados para grupo o clasificar los anticuerpos en base a sus características de unión de antígeno y la competencia. Mientras que las técnicas son útiles para definir y categorizar los moduladores de la presente descripción, los grupos no siempre se correlacionan directamente con epítopos y tales determinaciones iniciales de unión puede ser más refinado y confirmado por otra metodología reconocida en la técnica como se describe en el presente documento epítopo. Sin embargo, como se discute y se muestra en los Ejemplos a continuación, la asignación empírica de moduladores de anticuerpo para grupos individuales proporciona información que puede ser indicativo del potencial terapéutico de los moduladores descritos.

[0172] Más específicamente, se puede determinar si un anticuerpo de referencia seleccionado (o fragmento del

mismo) se une al mismo epítopo o transversal compite por la unión con un anticuerpo de segunda prueba (es decir, está en la misma bin) mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica y se expone en los Ejemplos en el presente documento. En un caso, un modulador de anticuerpo de referencia está asociado con el antígeno DLL3 bajo condiciones de saturación y entonces la capacidad de un modulador de anticuerpo secundario o de prueba para unirse a DLL3 se determina usando técnicas inmunoquímicas estándar. Si el anticuerpo de ensayo es capaz de unirse sustancialmente a DLL3 al mismo tiempo que el anticuerpo de referencia anti-DLL3, entonces el anticuerpo secundario o de ensayo se une a un epítopo diferente que el anticuerpo primario o de referencia. Sin embargo, si el anticuerpo de ensayo no es capaz de unirse sustancialmente a DLL3 al mismo tiempo, entonces el anticuerpo de ensayo se une al mismo epítopo, un epítopo de solapamiento, o un epítopo que está en estrecha proximidad (al menos estéricamente) al epítopo unido por el anticuerpo primario. Es decir, el anticuerpo de ensayo compite por la unión de antígenos y está en el mismo grupo o “bin” como el anticuerpo de referencia.

[**0173**] El término "competir" o "anticuerpo que compite" cuando se utiliza en el contexto de los moduladores descritos significa competencia entre anticuerpos tal como se determina mediante un ensayo en el que un anticuerpo de prueba o fragmento inmunológicamente funcional bajo prueba previene o inhibe la unión específica de una referencia anticuerpo a un antígeno habitual. Típicamente, un ensayo tal implica el uso de antígeno purificado (por ejemplo, DLL3 o un dominio o fragmento del mismo) unido a una superficie sólida o células que llevan cualquiera de éstos, una inmunoglobulina de ensayo no marcada y una inmunoglobulina de referencia marcada. La inhibición competitiva se mide determinando la cantidad de marcador unido a la superficie sólida o las células en presencia de la inmunoglobulina de ensayo. Por lo general, la inmunoglobulina de ensayo está presente en exceso y/o permite que se una primero. Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competición (anticuerpos que compiten) incluyen anticuerpos que se unen al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia y los anticuerpos que se unen a un epítopo adyacente suficientemente próximo al epítopo unido por el anticuerpo de referencia para el impedimento estérico que se produzca. Detalles adicionales respecto a los procedimientos para determinar la unión competitiva se proporcionan en los Ejemplos de este documento. Por lo general, cuando un anticuerpo competitivo está presente en exceso, inhibirá la unión específica de un anticuerpo de referencia a un antígeno habitual en al menos 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% o 75%. En algún caso, la unión es inhibida por al menos 80%, 85%, 90%, 95%, o 97% o más.

[**0174**] A la inversa, cuando el anticuerpo de referencia está unido será preferiblemente inhibir la unión de un anticuerpo de prueba añadido posteriormente (es decir, un modulador de DLL3) por al menos 30%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% o 75%. En algún caso, la unión del anticuerpo de prueba es inhibida por al menos 80%, 85%, 90%, 95%, o 97% o más.

[**0175**] Con respecto a la presente invención, y como se expone en los Ejemplos 9 y 10 a continuación, se ha determinado (por medio de resonancia de plasmón superficial o interferometría de biocapa) que el dominio extracelular de DLL3 define al menos nueve grupos por unión competitiva denominados "grupo A" a "grupo I" en el presente documento. Teniendo en cuenta la resolución proporcionada por las técnicas de agrupación de modulador, se cree que estos nueve grupos comprenden la mayoría de los grupos que están presentes en la región extracelular de la proteína DLL3.

[0176] A este respecto, y como se conoce en la técnica y se detalla en los Ejemplos siguientes, los datos de unión de agrupación o competitivos deseado se puede obtener usando radioinmunoensayo en fase sólida directa o indirecta (RIA), inmunoensayo enzimático directo o indirecto en fase sólida (EIA o ELISA), ensayo de competición de sandwich, un sistema Biacore™ 2000 (es decir, resonancia de plasmón de superficie - GE Healthcare), un analizador ForteBio® (es decir, la interferometría de bio-capa - ForteBio, Inc.) o citometría de flujo metodología. El término "resonancia de plasmón superficial", como se usa en el presente documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones específicas en tiempo real mediante la detección de alteraciones en concentraciones de proteína dentro de una matriz de biosensor. El término "interferometría de biocapa" se refiere a una técnica analítica óptico que analiza el patrón de interferencia de la luz blanca reflejada por dos superficies: una capa de proteína inmovilizada en una punta de biosensor, y una capa de referencia interna Cualquier cambio en el número de moléculas unidas a la punta de biosensor provoca un cambio en el patrón de interferencia que se puede medir en tiempo real. En realizaciones particularmente preferidas, el análisis (ya sea por resonancia de plasmón de superficie, la interferometría bio-capa o citometría de flujo) se lleva a cabo usando un instrumento Biacore o ForteBio o un citómetro de flujo (por ejemplo, FACSAria II) como se demuestra en los Ejemplos a continuación.

[**0177]** Con el fin de caracterizar mejor los epítopos con los que los moduladores de DLL3 de anticuerpo descritos se asocian con o se unen a, se realizó mapeo de epítopos de nivel de dominio utilizando una modificación del protocolo descrito por Cochran et al. (Procedimientos J Immunol 287 (1-2): 147-158. (2004)).

[0178] Brevemente, los dominios individuales de DLL3 que comprenden secuencias de aminoácidos específicas se expresa en la superficie de la levadura y de unión por cada anticuerpo DLL3 se determinó mediante citometría de flujo. Los resultados se discuten a continuación en el Ejemplo 10 y se muestran en la Figuras 14A y 14B.

[0179] Otras técnicas de mapeo de epítopos compatibles incluyen mutantes barrido de alanina, transferencias de péptido (Reineke (2004) Methods Mol Biol 248: 443-63) o la escisión del péptido de análisis. Además, los

procedimientos tales como la escisión epítopo, la extracción de epítopo y modificación química de los antígenos se pueden emplear (Tomer (2000) Protein Science 9: 487-496). En otras realizaciones Modificación-Assisted Profiling (MAP), también conocido como anticuerpo de perfiles basados en la estructura del antígeno (ASAP) proporciona un procedimiento que clasifica un gran número de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno según las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a las superficies de antígenos modificados química o enzimáticamente (USPN 2004/0101920,). Cada categoría puede reflejar un epítopo único ya sea claramente diferente de o que se superponen parcialmente con epítopo representado por otra categoría. Esta tecnología permite el filtrado rápido de anticuerpos genéticamente idénticos, que la caracterización como se puede centrar en anticuerpos genéticamente distintas. Se entenderá que el MAP puede ser usado para ordenar los moduladores anticuerpos hDLL3 de la invención en grupos de anticuerpos diferentes epítopos de unión.

[0180] Los agentes útiles para alterar la estructura de los antígenos inmovilizados incluyen enzimas tales como enzimas proteolíticas (por ejemplo, tripsina, endoproteinasa Glu-C, endoproteinasa Asp-N, quimotripsina, etc.). Agentes útiles para la alteración de la estructura del antígeno inmovilizado también pueden ser agentes químicos, tales como, ésteres de succinimidilo y sus derivados, compuestos que contienen aminas primarias, hidrazinas y carbohydrazines, aminoácidos libres, etc.

[0181] La proteína antígeno puede inmovilizarse sobre cualquiera de las superficies de chips biosensores o perlas de poliestireno. Esta última puede ser procesada con, por ejemplo, un ensayo tal como ensayo de detección multiplex LUMINEX™ (Luminex Corp.). Debido a la capacidad de LUMINEX manejar análisis multiplex con hasta 100 diferentes tipos de perlas, LUMINEX proporciona casi ilimitado superficies antígeno con diversas modificaciones, lo que resulta en una mejor resolución en perfiles epítopo de anticuerpo más de un ensayo de biosensor.

E. Características de unión de modulador

[0182] Además de la especificidad de epítopo de los anticuerpos descritos se pueden caracterizar usando características físicas tales como, por ejemplo, las afinidades de unión. En este sentido la presente descripción abarca además el uso de anticuerpos que tienen una alta afinidad de unión para una o más isoformas DLL3 o, en el caso de pan-anticuerpos, más de un miembro de la familia DLL.

[**0183**] El término "K_D", como se usa en el presente documento, pretende referirse a la constante de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. Un anticuerpo de la descripción se dice que se unen inmunoespecíficamente su antígeno diana cuando la constante de disociación KD (koff/kon) es <= 10^{-7}M. El anticuerpo se une específicamente al antígeno con alta afinidad cuando la KD es <= 5x10 ** - 9M, y con muy alta afinidad cuando la KD es <= $5x10^{-10}$M. En una realización de la invención, el anticuerpo tiene una KD de <= 10^{-9}M y una constante de disociación de aproximadamente $1x10^{-4}$/s. En una realización de la invención, la velocidad de disociación es <$1x10^{-5}$/s. En otras realizaciones de la invención, los anticuerpos se unirán a DLL3 con una KD de entre aproximadamente 10^{-7}M y 10^{-10} M, y en otra realización más que se unirán con una KD <= $2x10^{-10}$M. Aún otros ejemplos seleccionados de la presente descripción comprenden anticuerpos que tienen constante KD de disociación (koff/kon) de menos de 10^{-2} M, menos de $5x10^{-2}$ M, menos de 10^{-3} M, menos de $5x10^{-3}$M, menos de 10^{-4} M, menos de $5x10^{-4}$ M, menos de 10^{-5} M, menos de $5x10^{-5}$ M, menos de 10^{-6} M, menos de $5x10^{-5}$M, menos de 10^{-7}M, menos de $5x10^{-7}$ M, menos de 10^{-8} M, menos de $5x10^{-8}$M, menos de 10^{-9} M, menos de $5x10^{-9}$ M, menos de 10^{-10} M, menos de $5x10^{-10}$ M, menos de 10^{-11} M, menos de $5x10^{-11}$ M, menos de 10^{-12} M, menos de $5x10^{-12}$ M , menos de 10^{-13} M, menos de $5x10^{-13}$ M, menos de 10^{-14} M, menos de $5x10^{-14}$ M, menos de 10^{-15} M o menos de $5x10^{-15}$ M.

[**0184**] En ejemplos específicos, un anticuerpo de la descripción que se une inmunoespecíficamente a DLL3 tiene una constante de velocidad de asociación o velocidad kon (o ka) (DLL3 (Ab) + antígeno (Ag) k_{on} <- Ab-Ag) de al menos 10^5 $M^{-1}s^{-1}$, al menos $2x10^5$ $M^{-1}s^{-1}$, al menos $5x10^5$ $M^{-1}s^{-1}$, al menos 10^6 $M^{-1}s^{-1}$, al menos $5x10^6$ $M^{-1}s^{-1}$, al menos 10^7 $M^{-1}s^{-1}$, al menos $5x10^7$ $M^{-1}s^{-1}$ o al menos 10^8 $M^{-1}s^{-1}$.

[**0185**] En otro ejemplo, un anticuerpo de la descripción que se une inmunoespecíficamente a DLL3 tiene una constante de velocidad de disociación o velocidad koff (o KD) (DLL3 (Ab) + antígeno (Ag) k_{off} <- Ab-Ag) de menos de $10^{-1}s^{-1}$, menos de $5x10^{-1}s^{-1}$, menos de $10^{-2}s^{-1}$, menos de $5x10^{-2}s^{-1}$, menos de $10^{-3}s^{-1}$, menos de $5x10^{-3}s^{-1}$, menos de $10^{-4}s^{-1}$, menos de $5x10^{-4}s^{-1}$, menos de $10^{-5}s^{-1}$, menos de $5x10^{-5}s^{-1}$, menos de $10^{-6}s^{-1}$, menos de $5x10^{-6}s^{-1}$, menos de $10^{-7}s^{-1}$, menos de $5x10^{-7}s^{-1}$, menos de $10^{-8}s^{-1}$, menos de $5x10^{-8}s^{-1}$, menos de $10^{-9}s^{-1}$, menos de $5x10^{-9}s^{-1}$ o menos a $10^{-10}s^{-1}$.

[**0186**] En otras realizaciones seleccionadas de los anticuerpos anti-DLL3 presente invención tendrá una constante de afinidad o K a (k on/koff) de al menos 10^2 M^{-1}, al menos $5x10^2$ M^{-1}, al menos 10^3 M^{-1}, al menos $5x10^3$ M^{-1}, al menos 10^4 M^{-1}, al menos $5x10^4$ M^{-1}, al menos 10^5 M^{-1}, al menos $5x10^5$ M^{-1}, al menos 10^6 M^{-1}, al menos $5x10^6$ M^{-1}, al menos 10^7 M^{-1}, al menos $5x10^7$ M^{-1}, al menos 10^8 M^{-1}, al menos $5x10^8$ M^{-1}, al menos 10^9 M^{-1}, al menos $5x10^9$ M^{-1}, al menos 10^{10} M^{-1}, al menos $5x10^{10}$ M^{-1}, al menos 10^{11} M^{-1}, al menos $5x10^{11}$ M^{-1} , al menos 10^{12} M^{-1}, al menos $5x10^{12}$ M^{-1}, al menos 10^{13} M^{-1}, al menos $5x10^{13}$ M^{-1}, al menos 10^{14} M^{-1}, al menos $5x10^{14}$ M^{-1}, al menos 10^{15} M^{-1} o al menos $5x10^{15}$ M^{-1}.

[0187] Además de los anticuerpos características modulador antes mencionados de la presente descripción además

se pueden caracterizar usando características adicionales físicas incluyendo, por ejemplo, la estabilidad térmica (es decir, temperatura de fusión; Tm), y los puntos isoeléctricos. (Véase, por ejemplo, Bjellqvist et al, 1993, Electroforesis 14: 1023; Vermeer et al, 2000, Biophys J. 78:394 a 404; Vermeer et al, 2000, Biophys J. 79: 2150-2154).

VIII. Los moduladores conjugados

A. Información general

[0188] Una vez que los moduladores de la descripción se han generado y/o fabricado y seleccionado según las enseñanzas de este documento se puede enlazar con, fusionados a, conjugados con (por ejemplo, covalentemente o no covalentemente) o de otra manera asociado con farmacéuticamente activo o restos de diagnóstico o modificadores biocompatibles. Tal como se utiliza aquí, el término "conjugado" o "conjugado modulador" o "conjugado de anticuerpo" se utilizará en líneas generales y se mantiene a significar cualquier molécula o fármaco biológicamente activo o detectable asociado con los moduladores descritos, independientemente del procedimiento de asociación. A este respecto, se entenderá que tales conjugados pueden, además de los moduladores descritos, comprender péptidos, polipéptidos, proteínas, profármacos que se metabolizan a un agente activo in vivo, polímeros, moléculas de ácidos nucleicos, moléculas pequeñas, agentes de unión, mimético agentes, fármacos sintéticos, moléculas inorgánicas, moléculas orgánicas y radioisótopos. Por otra parte, como se indicó anteriormente el conjugado seleccionado puede ser covalente o no covalentemente asociado con, o unido a, el modulador y exhiben diversas relaciones molares estequiométrica en función, al menos en parte, en el procedimiento utilizado para efectuar la conjugación.

[0189] Los aspectos particularmente preferidos de la presente invención comprenderán conjugados de modulador de anticuerpos o conjugados de anticuerpo-fármaco que pueden usarse para el diagnóstico y/o tratamiento de trastornos proliferativos. Se entenderá que, a menos que dicten lo contrario por el contexto, el término "conjugado anticuerpo-fármaco" o "ADC" o la fórmula M- [LD] n se lleva a cabo para abarcar conjugados que comprenden restos tanto terapéuticos y de diagnóstico. En tales ejemplos compuestos conjugados anticuerpo-fármaco comprenderán un modulador de DLL3 (típicamente un anticuerpo anti-DLL3) como el modulador o unidad de unión celular (abreviado como CBA, M, o Ab en el presente documento), un agente terapéutico (por ejemplo, agente contra el cáncer) o resto de diagnóstico (D), y opcionalmente un enlazador (L) que une el fármaco y el agente de unión a antígeno. Para los fines de la presente descripción "n" se emplea para referirse a un número entero de 1 a 20. En un caso preferido, el modulador es un mAb DLL3 que comprende al menos una CDR de las regiones variables de cadena pesada y ligera tal como se describe anteriormente.

[0190] Los expertos en la técnica entenderán que un número de diferentes reacciones están disponibles para la unión o asociación de restos y/o enlazadores terapéuticos o de diagnóstico a agentes de unión. En ejemplos seleccionados este puede llevarse a cabo por reacción de los residuos de aminoácidos del agente de unión, por ejemplo, molécula de anticuerpo, incluyendo los grupos amino de lisina, los grupos ácido carboxílico libres de ácido glutámico y aspártico, los grupos sulfhidrilo de la cisteína y los diversos restos de los aminoácidos aromáticos. Uno de los procedimientos no específicos utilizados más habitualmente de unión covalente es la reacción de carbodiimida para unir un grupo carboxi (o amino) de un compuesto a los grupos de anticuerpo amino (o carboxi). Adicionalmente, los agentes bifuncionales tales como dialdehídos o imidoésteres se han usado para enlazar el grupo amino de un compuesto a grupos amino de una molécula de anticuerpo. También disponible para la unión de los fármacos a agentes de unión es la reacción de base de Schiff. Este procedimiento implica la oxidación con peryodato de un fármaco que contiene grupos glicol o hidroxilo, formando de este modo un aldehído que se hace reaccionar luego con el agente de unión. Adjunto se produce mediante la formación de una base de Schiff con los grupos amino del agente de unión. Isotiocianatos y azlactonas también se pueden utilizar como agentes de acoplamiento para unir covalentemente las drogas para agentes de unión.

[0191] En otros ejemplos, los moduladores descritos de la descripción NaY ser conjugados o asociados con proteínas, polipéptidos o péptidos que imparten características seleccionadas (por ejemplo, biotoxinas, biomarcadores, marcadores de purificación, etc.). En ciertos ejemplos preferidos la presente descripción abarca el uso de moduladores o fragmentos de los mismos fusionados de forma recombinante o conjugarse químicamente (incluyendo tanto covalente y conjugaciones no covalentes) a una proteína o péptido heterólogo, en el que la proteína o péptido comprende al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90 o al menos 100 aminoácidos. El constructo no necesariamente necesita estar directamente relacionado, pero puede ocurrir a través de secuencias de engarce de aminoácidos. Por ejemplo, los anticuerpos pueden usarse para dirigir polipéptidos heterólogos a tipos de células particulares que expresan DLL3, ya sea in vitro o in vivo, fusionando o conjugando los moduladores de la presente descripción a anticuerpos específicos para receptores particulares de la superficie celular para proporcionar construcciones biespecíficas. Además, los moduladores condensados o conjugados con polipéptidos heterólogos se pueden usar también en inmunoensayos in vitro y pueden ser particularmente compatible con la metodología de purificación (por ejemplo, sus-tags) como se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, la publicación internacional nº WO 93/21232; Patente Europea Nº EP 439.095; Naramura et al., 1994, Immunol. Letón. 39: 91-99; Patente de Estados Unidos. No. 5.474.981; Gillies et al, 1992, PNAS 89: 1428-1432; y Fell et al., 1991, J. Immunol. 146: 2446-2452.

B. Enlazadores

[**0192**] Además de los enlazadores peptídicos mencionados anteriormente o espaciadores, se entenderá que varias otras variedades o tipos de enlazador se pueden usar para asociar los moduladores descritos con restos farmacéuticamente activos o de diagnóstico o modificadores biocompatibles. En algunas realizaciones, el enlazador es escindible en las condiciones intracelulares, tales que la escisión del enlazador libera la unidad de medicamento a partir del anticuerpo en el medio intracelular. En aún otras realizaciones, la unidad de enlazador no es escindible y el fármaco se libera, por ejemplo, por la degradación del anticuerpo.

[0193] Los enlazadores de la ADC son preferiblemente estables extracelularmente, evitar la agregación de moléculas de ADC y mantener el ADC libremente soluble en medio acuoso y en un estado monomérico. Antes del transporte o entrega en una célula, el conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) es preferiblemente estable y permanece intacta, es decir, el anticuerpo permanece vinculado con el resto de fármaco. Los enlazadores son estables fuera de la célula diana y pueden ser escindidos a una tasa eficaz en el interior de la célula. Un enlazador efectiva será: (i) mantener las propiedades de unión específica del anticuerpo; (Ii) permitir la entrega intracelular del conjugado o resto de fármaco; (Iii) se mantienen estables e intactas, es decir no escindido, hasta que el conjugado ha sido entregado o transportado a su sitio diana; y (iv) mantener un citotóxico, efecto de destrucción celular o un efecto citostático del resto de fármaco PBD. La estabilidad de la ADC puede medirse mediante técnicas analíticas estándar tales como espectroscopía de masas, HPLC, y la separación/análisis técnica LC/MS. La unión covalente del anticuerpo y el resto de fármaco requiere que el enlazador que tiene dos grupos funcionales reactivos, es decir bivalencia en un sentido reactiva. Los reactivos enlazadores bivalentes que son útiles para unir dos restos o más funcionales o biológicamente activos, tales como péptidos, ácidos nucleicos, fármacos, toxinas, anticuerpos, haptenos, y grupos informadores son conocidos, y los procedimientos se han descrito sus conjugados resultantes (Hermanson, GT (1996) Bioconjugate Techniques, Academic Press: Nueva York, p 234-242).

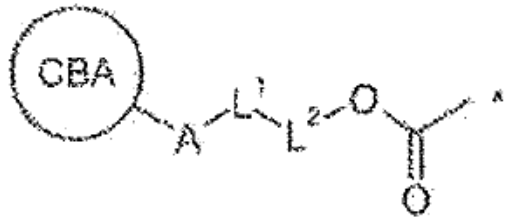
[0194] Con este fin ciertas realizaciones de la invención comprenden el uso de un enlazador que es escindible por un agente de escisión que está presente en el medio intracelular (por ejemplo, dentro de un lisosoma o endosoma o caveolae). El enlazador puede ser, por ejemplo, un enlazador de peptidilo que se escinde por una peptidasa intracelular o una enzima proteasa, incluyendo, pero no limitado a, un lisosómica o endosómica de la proteasa. En algunas realizaciones, el enlazador de peptidilo es de al menos dos aminoácidos de longitud o al menos tres aminoácidos de longitud. agentes de escisión pueden incluir las catepsinas B y D y la plasmina, cada uno de los cuales se sabe que hidrolizan derivados de fármacos dipeptídicos dando como resultado la liberación del fármaco activo dentro de las células diana. Los enlazadores peptídicos de ejemplo que son escindibles por la tiol proteasa dependiente de catepsina-B son se ha encontrado péptidos que comprenden Phe-Leu desde catepsina-B a ser altamente expresado en el tejido canceroso. Otros ejemplos de tales enlazadores se describen, por ejemplo, en el documento USPN 6.214.345 y USPN 2012/0078028.

[**0195**] En una realización preferida específica, el enlazador de peptidilo escindible mediante una proteasa intracelular es un enlazador Val-Cit, un enlazador de Ala-Val o un enlazador Phe-Lys tal como se describe en el documento USPN 6.214.345. Una ventaja de usar la liberación proteolítica intracelular del agente terapéutico es que el agente es típicamente atenuada cuando se conjugan y las estabilidades séricas de los conjugados son generalmente altos.

[0196] En otras realizaciones, el enlazador escindible es sensible al pH, es decir, sensible a la hidrólisis a ciertos valores de pH. Típicamente, el enlazador sensible al pH hidrolizable en condiciones ácidas. Por ejemplo, un enlazador lábil en medio ácido que es hidrolizable en el lisosoma (por ejemplo, una hidrazona, oxima, semicarbazona, tiosemicarbazona, amida cis-aconítica, ortoéster, acetal, cetal, o similares) pueden ser utilizados (Véase, por ejemplo, USPN 5.122.368; 5.824.805; 5.622.929). Tales enlazadores son relativamente estables en condiciones de pH neutro, tales como las de la sangre, pero son inestables por debajo de pH 5,5 o 5,0, el pH aproximado del lisosoma.

[**0197]** En otras realizaciones, el enlazador es escindible en condiciones reductoras (por ejemplo, un enlazador de disulfuro). Una variedad de enlazadores disulfuro son conocidos en la técnica, incluyendo, por ejemplo, los que se pueden formar usando SATA (N-succinimidil-S-acetiltioacetato), SPDP (N-succinimidil-3- (2-piridilditio) propionato), SPDB (N-succinimidil-3-(2-piridilditio)butirato) y SMPT (N-succinimidil-oxicarbonil-alfa-metil-alfa- (2-piridilditio) tolueno). En aún otras realizaciones específicas, el enlazador es un enlazador de malonato (Johnson et al, 1995, Anticancer Res. 15:. 1387-1393), un enlazador de maleimidobenzoilo (Lau et al, 1995, Bioorg-Med-Chem 3 (10): 1299-1304), o un análogo de 3'-N-amida (Lau et al, 1995, Bioorg-Med-Chem 3 (10):.. 305-12). En aún otras realizaciones, la unidad de enlazador no es escindible y el fármaco se libera por la degradación del anticuerpo. (Véase la publicación Nº 2005/0238649).

[0198] Más particularmente, en realizaciones preferidas (expuestas en el documento USPN 2011/0256157) los enlazadores compatibles comprenderán:



en el que el asterisco indica el punto de unión con el agente citotóxico, CBA es un agente de unión celular/modulador, L^1 es un enlazador, a es un grupo de conexión que conecta L^1 al agente de unión celular, L^2 es un enlace covalente o junto con -OC(=O)- forma un enlazador autoinmolativo, y L^1 o L^2 es un enlazador escindible.

[0199] L^1 es preferiblemente el enlazador escindible, y puede ser referido como un desencadenante para la activación del enlazador para la escisión.

[**0200**] La naturaleza de L^1 y L^2, cuando están presentes, puede variar ampliamente. Estos grupos se eligen sobre la base de sus características de escisión, que puede ser dictada por las condiciones en el sitio al que se libera el conjugado. Se prefieren los enlazadores que se escinden por la acción de enzimas, aunque también pueden usarse enlazadores que son escindibles por cambios en el pH (por ejemplo lábil a ácido o base), la temperatura o tras irradiación (por ejemplo, fotolábiles). Los enlazadores que son escindibles bajo condiciones de reducción o de oxidación también pueden usarse en la presente invención.

[0201] L^1 puede comprender una secuencia contigua de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos puede ser el sustrato diana para la escisión enzimática, permitiendo así la liberación de R^{10} de la posición N10.

[0202] En una realización, L^1 es escindible por la acción de una enzima. En una realización, la enzima es una esterasa o una peptidasa.

[**0203**] En una realización, L^2 está presente y, junto con -C(=O)O- forma un enlazador autoinmolativo. En una realización, L^2 es un sustrato para la actividad enzimática, permitiendo así la liberación de R^{10} de la posición N10.

[**0204**] En una realización, en la que L^1 es escindible por la acción de una enzima y L^2 está presente, la enzima escinde el enlace entre L^1 y L^2.
L^1 y L^2, cuando están presentes, pueden estar conectados por un enlace seleccionado de:
-C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, y -NHC(=O)NH-.

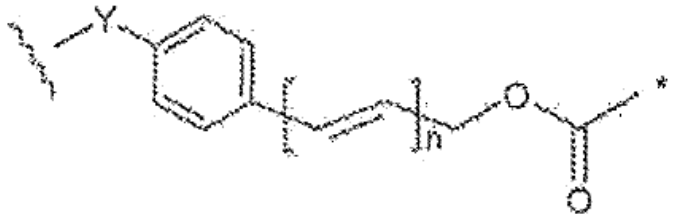
[**0205**] Un grupo amino de L^1 que se conecta a L^2 puede ser el extremo N-terminal de un aminoácido o puede ser derivado de un grupo amino de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo una cadena lateral de aminoácido de lisina.

[0206] Un grupo carboxilo de L^1 que se conecta a L^2 puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede ser derivado de un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo una cadena lateral de aminoácido de ácido glutámico.

[**0207**] Un grupo hidroxilo de L^1 que se conecta a L^2 puede derivar de un grupo hidroxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido serina.

[**0208**] El término "cadena lateral de aminoácido" incluye aquellos grupos que se encuentran en: (i) aminoácidos de origen natural tales como alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina; (ii) los aminoácidos menores, tales como ornitina y citrulina; (iii) los aminoácidos no naturales, beta-aminoácidos, análogos sintéticos y derivados de aminoácidos de origen natural; y (iv) todos los enantiómeros, diastereómeros, enriquecidos isoméricamente, isotópicamente marcados (por ejemplo ^{2}H, ^{3}H, ^{14}C, ^{15}N), formas protegidas, y mezclas racémicas de los mismos.

[0209] En una realización, -C(=O)O- y L^2 juntos forman el grupo:



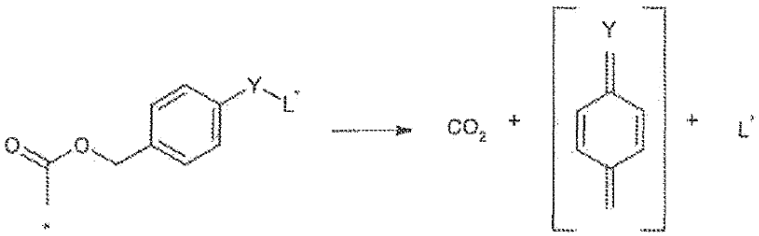
en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición del fármaco o agente citotóxico, la línea ondulada indica el punto de unión al enlazador L^1, y es -N(H)-, -O-, -C(=O)N(H)- o -C(=O)O-, y n es de 0 a 3. El anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes como se describe en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido con halo, NO_2, R o OR.

[**0210]** En una realización, Y es NH.

[**0211**] En una realización, n es 0 o 1. Preferiblemente, n es 0.

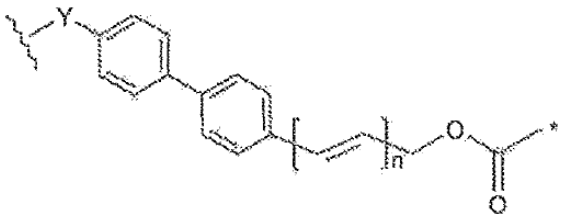
[0212] Cuando Y es NH y n es 0, el enlazador autoinmolativo puede ser denominado como un enlazador p-aminobencilcarbonilo (ABC).

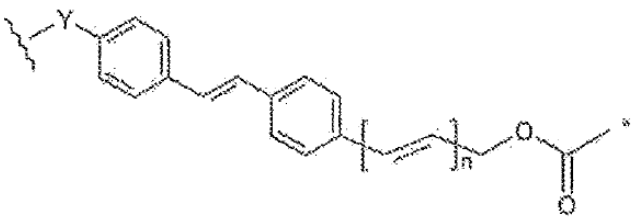
[**0213**] El enlazador autoinmolativo permitirá la liberación del compuesto protegido cuando se activa un sitio remoto, procediendo a lo largo de las líneas que se muestran a continuación (para n = 0):



en el que L* es la forma activada de la porción restante del enlazador. Estos grupos tienen la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto que se protege. Como se describió anteriormente, el grupo fenileno puede estar opcionalmente sustituido.
En una realización descrita en el presente documento, el grupo L* es un enlazador L^1 como se describe en el presente documento, que puede incluir un grupo dipéptido.

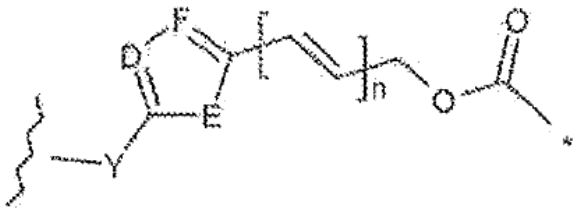
[**0214**] En otra realización, -C(=O)O- y L^2 juntos forman un grupo seleccionado de:





en el que el asterisco, la línea ondulada, Y y n son como se definen anteriormente. Cada anillo de fenileno está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, tal como se describe en el presente documento. En una realización, el anillo de fenileno que tiene el sustituyente Y está opcionalmente sustituido y el anillo de fenileno que no tiene el sustituyente Y está no sustituido. En una realización, el anillo de fenileno que tiene el sustituyente Y no está sustituido y el anillo de fenileno que no tiene el sustituyente Y está opcionalmente sustituido.

[0215] En otra realización, -C(=O)O- y L^2 juntos forman un grupo seleccionado de:



en el que el asterisco, la línea ondulada, Y y n son como se ha definido anteriormente, E es O, S o NR, D es N, CH, o CR, y F es N, CH o CR.

[0216] En una realización, D es N.

[0217] En una realización, D es CH.

[0218] En una realización, E es O o S.

[0219] En una realización, F es CH.

[0220] En una realización preferida, el enlazador es un enlazador lábil de catepsina.

[**0221**] En una realización, L^1 comprende un dipéptido. El dipéptido se puede representar como -NH-X_1-X_2-CO-, donde NH- y -CO- representan los extremos N y C terminales de los grupos de aminoácidos X_1 y X_2, respectivamente. Los aminoácidos en el dipéptido pueden ser cualquier combinación de aminoácidos naturales. Cuando el enlazador es un enlazador lábil de catepsina, el dipéptido puede ser el sitio de acción para la escisión mediada por catepsina.

[**0222**] Además, para aquellos grupos de aminoácidos que tienen funcionalidad carboxilo o amino de la cadena lateral, por ejemplo Glu y Lys, respectivamente, CO y NH pueden representar esa funcionalidad de la cadena lateral.

[**0223**] En una realización, el grupo -X_1-X_2- en dipéptido, -NH-X_1-X_2-CO-, se selecciona de:
-Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys-, -Val-Cit, -Phe-Cit-, -Leu-Cit-, -Ile-Cit-, -Phe-Arg- y -Trp-Cit- donde Cit es citrulina.

[**0224**] Preferiblemente, el grupo -X_1-X_2- en dipéptido, -NH-X_1-X_2-CO-, se selecciona de:
-Phe-Lys-, -Val-Ala-, -Val-Lys-, -Ala-Lys- y -Val-Cit-.

[**0225**] Más preferiblemente, el grupo -X_1-X_2- en dipéptido, -NH-X_1-X_2-CO-, es -Phe-Lys- o -Val-Ala-.

[**0226**] Otras combinaciones de dipéptidos se pueden usar, incluyendo los descritos por Dubowchik et al., Bioconjugate Chemistry, 2002, 13.855-869.

[**0227**] En una realización, la cadena lateral de aminoácido se derivatiza, cuando sea apropiado. Por ejemplo, un grupo amino o grupo carboxi de una cadena lateral de aminoácido puede derivatizarse.

[**0228**] En una realización, un grupo amino NH_2 de la cadena lateral de aminoácido, tal como lisina, es una forma derivatizada seleccionada del grupo que consiste en NHR y NRR'.

[**0229**] En una realización, un grupo carboxi COOH de la cadena lateral de aminoácido, tal como ácido aspártico, es una forma derivatizada seleccionada del grupo que consiste en COOR, $CONH_2$, CONHR y CONRR'.

[**0230**] En una realización, la cadena lateral de aminoácidos se protege químicamente, cuando sea apropiado. El grupo protector de cadena lateral puede ser un grupo, tal como se discute a continuación, en relación con el grupo R^L. Las secuencias de aminoácidos protegidas son escindibles por enzimas. Por ejemplo, se ha establecido que una secuencia de dipéptido que comprende un residuo de Lys protegido con cadena lateral Boc es escindible por la catepsina.

[**0231**] Los grupos protectores para las cadenas laterales de aminoácidos son bien conocidos en la técnica y se describen en el catálogo Novabiochem. Las estrategias de grupos protectores adicionales se exponen en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene y Wuts.

[**0232**] Los posibles grupos protectores de cadena lateral se muestran a continuación para aquellos aminoácidos que tienen funcionalidad de la cadena lateral reactiva:
Arg: Z, MTR, Tos;
Asn: Trt, Xan;
Asp: Bzl, t-Bu;
Cys: ACM, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, Trt;
Glu: Bzl, t-Bu;
Gln: Trt, Xan;
His: Boc, el DNP, Tos, Trt;
Lys: Boc, Z-Cl, Fmoc, Z, Alloc;
Ser: Bzl, TBDMS, TBDPS;
Thr: Bz;
Trp: Boc;
Tyr: Bzl, Z, Z-Br.

[0233] En una realización, se selecciona la protección de la cadena lateral para ser ortogonal a un grupo proporcionado como, o como parte de, un grupo de terminación, cuando está presente. Por lo tanto, la eliminación del grupo protector de cadena lateral no se elimina el grupo de terminación, o cualquier funcionalidad de grupo protector que es parte del grupo de terminación.

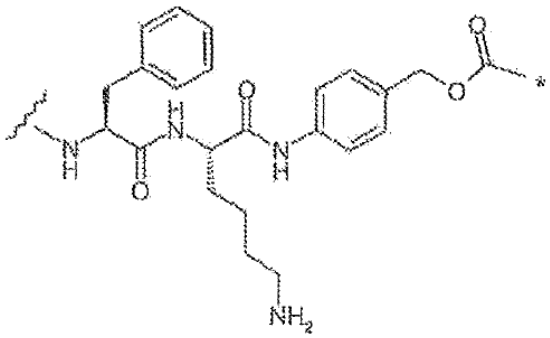
[**0234**] En otras realizaciones de la invención, los aminoácidos seleccionados son aquellos que tienen ninguna funcionalidad de cadena lateral reactiva. Por ejemplo, los aminoácidos pueden ser seleccionados de: Ala, Gly, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, y Val.

[**0235**] En una realización, el dipéptido se utiliza en combinación con un enlazador autoinmolativo. El enlazador autoinmolativo puede estar conectado a $–X_2$-.

[**0236**] Cuando un enlazador autoinmolativo está presente, $-X_2$- está conectado directamente al enlazador autoinmolativo. Preferiblemente, el grupo $–X_2$-CO- está conectado a Y, donde Y es NH, formando de este modo el grupo $–X_2$-CO-NH-.

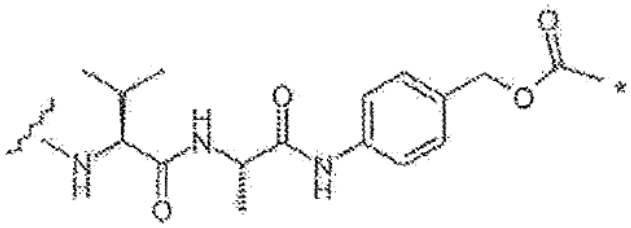
[**0237**] $-NH-X_1-$ está conectado directamente a A. A puede comprender la funcionalidad -CO- de este modo para formar un enlace amida con $–X_1$-.

[0238] En una realización, L^1 y L^2 junto con -OC(=O)- comprenden el grupo $NH-X_1-X_2$-CO-PABC-. El grupo PABC está conectado directamente al agente citotóxico. Preferiblemente, el enlazador autoinmolativo y el dipéptido juntos forman el grupo -NH-Phe-Lys-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



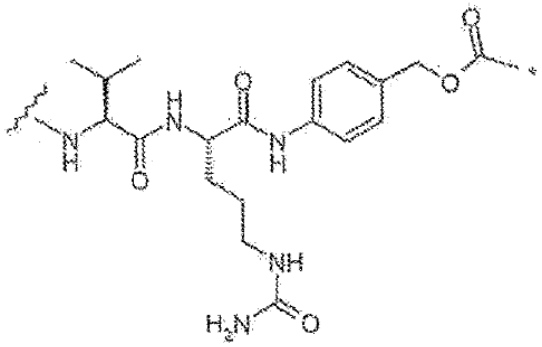
en el que el asterisco indica el punto de unión al resto citotóxico seleccionado y la línea ondulada indica el punto de unión a la parte restante del enlazador L^1 o el punto de unión a A. Preferiblemente, la línea ondulada indica el punto de unión a A. La cadena lateral del aminoácido Lys puede estar protegida, por ejemplo, con Boc, Fmoc, o Alloc, tal como se describe anteriormente.

[0239] Alternativamente, el enlazador autoinmolativo y el dipéptido juntos forman el grupo -NH-Val-Ala-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



en el que el asterisco y la línea ondulada son como se definen anteriormente.

[**0240**] Alternativamente, el enlazador autoinmolativo y el dipéptido juntos forman el grupo -NH-Val-Cit-CO-NH-PABC-, que se ilustra a continuación:



en el que el asterisco y la línea ondulada son como se definen anteriormente.

[0241] En algunas realizaciones de la presente invención, se puede preferir que si el resto de fármaco contiene un enlace imina sin protección, por ejemplo, si la fracción B está presente, entonces el enlazador no contiene un grupo amino libre (H_2N). Así, si el enlazador tiene la estructura -AL^1-L^2- entonces ésta preferiblemente no contendría un grupo amino libre. Esta preferencia es particularmente relevante cuando el enlazador contiene un dipéptido, por ejemplo, como L^1; en esta realización, sería preferible que uno de los dos aminoácidos no se seleccione de lisina.

[**0242**] Sin desear estar ligado por la teoría, la combinación de un enlace imina sin protección en el resto de fármaco y un grupo amino libre en el enlazador puede causar la dimerización del resto de fármaco-enlazador que puede interferir con la conjugación de dicho resto de fármaco-enlazador a un anticuerpo. La reacción cruzada de estos grupos puede ser acelerada en el caso de que el grupo amino libre esté presente como un ion de amonio (H_3N^+-), tal como cuando un ácido fuerte (por ejemplo, TFA) se ha utilizado para desproteger el grupo amino libre.

[**0243**] En una realización, A es un enlace covalente. Por lo tanto, L^1 y el agente de unión celular están conectados directamente. Por ejemplo, cuando L^1 comprende una secuencia de aminoácidos contigua, el extremo N-terminal de la secuencia puede conectarse directamente con el agente de unión celular.

[**0244]** Por lo tanto, cuando A es un enlace covalente, la conexión entre el agente de unión celular y L^1 puede seleccionarse de:
-C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -C(=O)NHC(=O)-, -S-, -SS-, -CH_2C(=O)-, y =N-NH-.

[**0245**] Un grupo amino de L^1 que se conecta al modulador de DLL3 puede ser el extremo N-terminal de un aminoácido o puede ser derivado de un grupo amino de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo cadena lateral de aminoácido lisina.

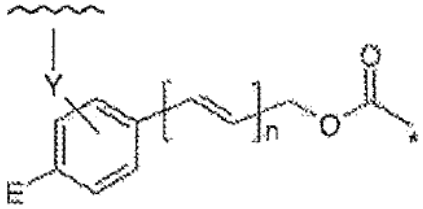
[**0246**] Un grupo carboxilo de L^1 que se conecta al modulador puede ser el extremo C-terminal de un aminoácido o puede ser derivado de un grupo carboxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo cadena lateral de aminoácido ácido glutámico.

[0247] Un grupo hidroxilo de L^1 que se conecta con el agente de unión celular puede derivarse de un grupo hidroxilo de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido serina.

[0248] Un grupo tiol de L^1 que se conecta a un agente modulador puede derivarse de un grupo tiol de una cadena lateral de aminoácido, por ejemplo, una cadena lateral de aminoácido serina.

[**0249**] Los comentarios anteriores en relación con los grupos amino, carboxilo, hidroxilo y tiol de L^1 se aplican también al agente de unión celular

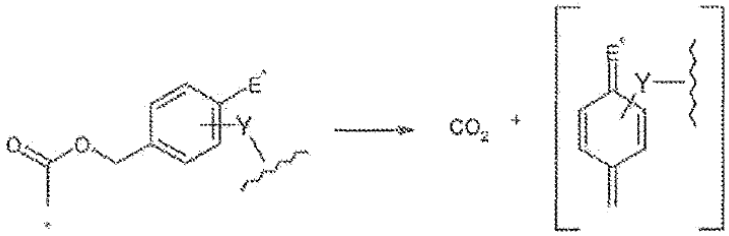
[**0250**] En una realización, L^2 junto con -OC(=O)- representa:



en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, la línea ondulada indica el punto de unión a L^1, n es 0 a 3, Y es un enlace covalente o un grupo funcional, y E es un grupo activable, por ejemplo por acción enzimática o la luz, para generar así una unidad autoinmolativa. El anillo de fenileno está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes, tal como se describe en el presente documento. En una realización, el grupo fenileno está opcionalmente sustituido adicionalmente con halo, NO_2, R o OR. Preferiblemente, n es 0 o 1, lo más preferiblemente 0.

[**0251**] E se selecciona de manera que el grupo es susceptible a la activación, por ejemplo por la luz o por la acción de una enzima. E puede ser $–NO_2$ o ácido glucurónico. El primero puede ser susceptible a la acción de una nitrorreductasa, la última a la acción de una β-glucoronidasa.

[**0252**] En esta realización, el enlazador autoinmolativo permitirá la liberación del compuesto protegido cuando se activa E, procediendo a lo largo de las líneas que se muestran a continuación (para n = 0):



en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, E* es la forma activada de E, e Y es como se describe anteriormente. Estos grupos tienen la ventaja de separar el sitio de activación del compuesto protegido. Como se describió anteriormente, el grupo fenileno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente.

[0253] El grupo Y puede ser un enlace covalente a L^1.

[**0254**] El grupo Y puede ser un grupo funcional seleccionado de entre:
-C(=O)-, -NH-, -O-, -C(O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH-, -NHC(=O)NH, -C(=O)NHC(=O)-, y -S-.

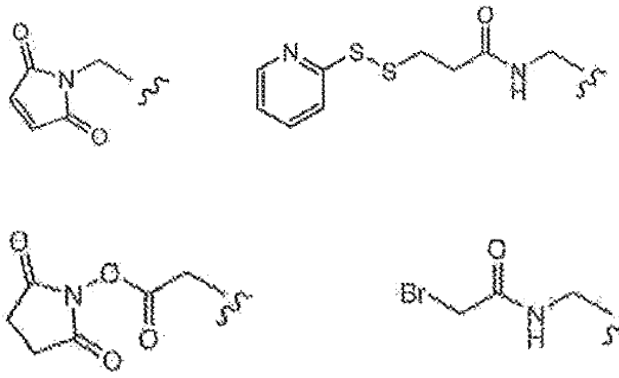
[0255] Cuando L^1 es un dipéptido, se prefiere que Y sea -NH- o -C(=O)-, formando así un enlace amida entre L^1 y Y. En esta realización, la secuencia de dipéptido no tiene que ser un sustrato para una actividad enzimática.

[**0256**] En otra realización, A es un grupo espaciador. Por lo tanto, L^1 y el agente de unión celular están conectados indirectamente.

[0257] L^1 y A pueden estar conectados por un enlace seleccionado de:
-C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, y -NHC(=O)NH-.

[**0258**] Preferiblemente, el enlazador contiene un grupo funcional electrófilo para la reacción con un grupo funcional nucleófilo sobre el modulador. Los grupos nucleófilos en los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a: (i) grupos amino N-terminal, (ii) grupos amino de cadena lateral, por ejemplo lisina, (iii) grupos tiol de cadena lateral, por ejemplo, cisteína, y (iv) hidroxilo o grupos amino de azúcar, donde el anticuerpo está glicosilado. Los grupos amina, tiol, y hidroxilo son nucleófilos y son capaces de reaccionar para formar enlaces covalentes con grupos electrófilos en los restos de enlazador y reactivos enlazadores que incluyen: (i) grupos maleimida (ii) disulfuros activados, (iii)

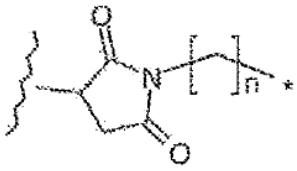
ésteres activos, tales como ésteres de NHS (N-hidroxisuccinimida), ésteres de HOBt (N-hidroxibenzotriazol), haloformiatos y haluros de ácido; (iv) haluros de alquilo y bencilo, tales como haloacetamidas; y (v) aldehídos, cetonas, carboxilo, y, algunos de los cuales se ejemplifican a continuación:



[**0259**] Ciertos anticuerpos tienen disulfuros intercatenarios reducibles, es decir, puentes de cisteína. Los anticuerpos pueden hacerse reactivos para la conjugación con reactivos enlazadores mediante el tratamiento con un agente reductor, tal como DTT (ditiotreitol). Cada puente de cisteína formará así, teóricamente, dos nucleófilos de tiol reactivos. Se pueden introducir grupos nucleófilos adicionales en anticuerpos a través de la reacción de lisinas con 2-iminotiolano (reactivo de Traut), dando lugar a la conversión de una amina en un tiol. Los grupos tiol reactivos pueden ser introducidos en el anticuerpo (o fragmento del mismo) mediante la introducción de uno, dos, tres, cuatro, o más residuos de cisteína (por ejemplo, preparando anticuerpos mutantes que comprenden uno o más residuos de aminoácido de cisteína no nativos). El documento US 7521541 enseña el diseño de anticuerpos mediante la introducción de aminoácidos de cisteína reactivos.

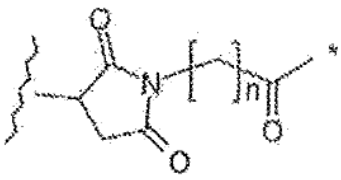
[0260] En algunas realizaciones, un enlazador tiene un grupo nucleófilo reactivo que es reactivo con un grupo electrófilo presente en un anticuerpo. Los grupos electrófilos útiles en un anticuerpo incluyen, pero no se limitan a, grupos carbonilo de aldehído y cetona. El heteroátomo de un grupo nucleófilo de un enlazador puede reaccionar con un grupo electrófilo en un anticuerpo y formar un enlace covalente a una unidad de anticuerpo. Los grupos nucleófilos útiles sobre un enlazador incluyen, pero no se limitan a, hidrazida, oxima, amino, hidroxilo, hidracina, tiosemicarbazona, carboxilato de hidrazina, y arilhidrazida. El grupo electrófilo en un anticuerpo proporciona un sitio conveniente para la unión a un enlazador.

[**0261**] En una realización, el grupo A es:



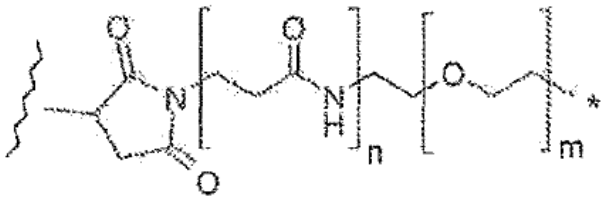
en el que el asterisco indica el punto de unión a L^1, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, y n es 0 a 6. En una realización, n es 5.

[**0262**] En una realización, el grupo A es:



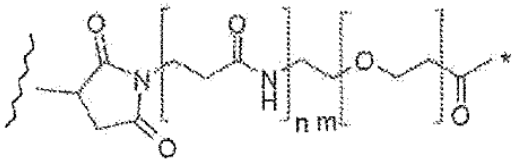
en el que el asterisco indica el punto de unión a L^1, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, y n es 0 a 6. En una realización, n es 5.

[**0263**] En una realización, el grupo A es:



en el que el asterisco indica el punto de unión a L^1, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, 1 a 8, preferiblemente de 4 a 8, y lo más preferiblemente 4 u 8. En otra realización, m es de 10 a 30, y preferiblemente de 20 a 30. Alternativamente, m es de 0 a 50. En esta realización, m es preferiblemente 10-40 y n es 1.

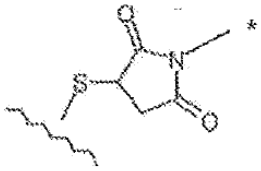
[**0264**] En una realización, el grupo A es:



en el que el asterisco indica el punto de unión a L^1, la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular, n es 0 o 1, y m es de 0 a 30. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, 1 a 8, preferiblemente de 4 a 8, y lo más preferiblemente 4 u 8. En otra realización, m es de 10 a 30, y preferiblemente de 20 a 30. Alternativamente, m es de 0 a 50. En esta realización, m es preferiblemente 10-40 y n es 1.

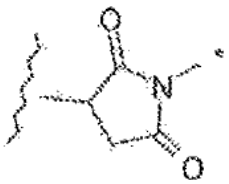
[0265] En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y A es a través de un residuo de tiol del agente de unión celular y un grupo maleimida de A.

[0266] En una realización, la conexión entre el agente de unión celular y A es:



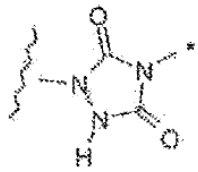
en el que el asterisco indica el punto de unión a la parte restante de A y la línea ondulada indica el punto de unión a la parte restante del agente de unión celular. En esta realización, el átomo de S deriva típicamente del modulador.

[**0267]** En cada una de las realizaciones anteriores, puede utilizarse una funcionalidad alternativa en lugar del grupo derivado de maleimida que se muestra a continuación:



en el que la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular como antes, y el asterisco indica el enlace a la parte restante del grupo A.

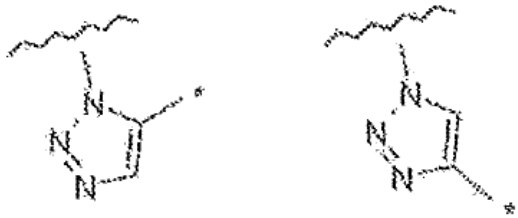
[**0268]** En una realización, el grupo derivado de maleimida se sustituye por el grupo:



en el que la línea ondulada indica el punto de unión con el agente de unión celular, y el asterisco indica el enlace a la parte restante del grupo A .

[**0269**] En una realización, el grupo derivado de maleimida se sustituye por un grupo, que opcionalmente junto con el agente de unión celular, se selecciona de:
-C(=O)NH-, -C(=O)O-, -NHC(=O)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -NHC(=O)O-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)NH- , -NHC(=O)NH, -C(=O)NHC(=O)-, -S-, -SS-, $-CH_2C(=O)-$, $-C(=O)CH_2-$, =N-NH- y -NH-.

[0270] En una realización, el grupo derivado de maleimida se sustituye por un grupo que opcionalmente junto con el agente de unión celular, se selecciona entre:



en los que la línea ondulada indica el punto de unión al agente de unión celular o el enlace con la parte restante del grupo A, y el asterisco indica el otro del punto de unión al agente de unión celular o la unión a la parte restante del grupo A.

[0271] Otros grupos adecuados para la conexión de L^1 al modulador seleccionado se describen en el documento WO 2005/082023.

[**0272**] En otro ejemplo preferido, los moduladores de la presente descripción pueden estar asociados con polímeros biocompatibles que comprenden unidades enlazadoras de fármacos. A este respecto uno de dicho tipo de polímero compatible comprende polímeros Fleximer® (Mersana Therapeutics). Se ha descrito que tales polímeros son biodegradables, bien tolerados y se han validado clínicamente. Además, tales polímeros son compatibles con un número de tecnologías y químicas de enlazadores personalizables que permiten el control de la farmacocinética, la localización de la liberación del fármaco y una mejor biodistribución.

[**0273**] Los moduladores seleccionados también pueden ser radioisótopos directamente conjugados o pueden comprender quelantes macrocíclicos útiles para conjugar iones radiometálicos (tal como se describe en este documento). En ciertas realizaciones, el quelante macrocíclico es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-N, N', N ' N' -tetraacético (DOTA) que puede unirse al anticuerpo mediante una molécula enlazadora. Dichas moléculas enlazadoras son conocidas habitualmente en la técnica y se describen en Denardo et al., 1998, Clin Cancer Res. 4: 2483; Peterson et al., 1999, Bioconjug. Chem. 10: 553; y Zimmerman et al., 1999, Nucl. Medicine. Biol. 26: 943.

[**0274**] Más generalmente, las técnicas para conjugar restos terapéuticos o agentes citotóxicos a los moduladores son bien conocidas. Como se discutió anteriormente los restos pueden conjugarse con moduladores mediante cualquier procedimiento reconocido en la técnica, incluyendo, pero no limitado a unión de aldehído/Schiff, unión de sulfhidrilo, unión lábil en medio ácido, unión cis-aconitilo, unión de hidrazona, unión enzimáticamente degradable (véase, en general Garnett , 2002, Adv Drug Deliv Rev 53: 171). También véase, por ejemplo, Amon et al., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting of Drugs in Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Reisfeld et al. (Eds.), pág. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom et al., "Antibodies for Drug delivery", en Controlled Drug Delivery (2ª Ed.), Robinson et al. (Eds.), Pp 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers of Cytotoxic Agents in Cancer Therapy: A review", in Monoclonal Antibodies '84: Biological and Clinical Applications, Pinchera et al. (Eds.), pág. 475-506 (1985); "Analysis, resultas and future prospective of the therapeutic use of radiolabeled antibody in cáncer therapy", in Monoclonal antibodies for Cancer Detection and Therapy, Baldwin et al. (Eds.), pág. 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe et al., 1982, Immunol. Rev. 62: 119. En ejemplos preferidos un modulador de DLL3 que se conjuga a un agente citotóxico o resto terapéutico puede ser internalizado por una célula tras la unión a una molécula DLL3 asociada con la superficie celular, liberando de esta forma la carga útil terapéutica.

C. Modificadores biocompatibles

[**0275]** En los ejemplos seleccionados, los moduladores de la descripción pueden conjugarse o asociarse de otro modo con modificadores biocompatibles que pueden utilizarse para ajustar, modificar, mejorar o moderar características del modulador, según se desee. Por ejemplo, los anticuerpos o construcciones de fusión con mayor vida media in vivo se pueden generar uniendo moléculas poliméricas de peso molecular relativamente alto, tales como polietilenglicol comercialmente disponible (PEG) o polímeros biocompatibles similares. Los expertos en la técnica entenderán que el PEG se puede obtener en muchas configuraciones moleculares y de peso molecular diferentes que se pueden seleccionar para impartir propiedades específicas al anticuerpo (por ejemplo, se puede adaptar la vida media). El PEG se puede unir a moduladores o a fragmentos de anticuerpos o derivados con o sin un enlazador multifuncional, ya sea a través de la conjugación específica de sitio del PEG al extremo N o C-terminal de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos o a través de grupos épsilon-amino presentes en los residuos de lisina. Puede utilizarse la derivatización de polímero lineal o ramificado que tiene como resultado una pérdida mínima de actividad biológica. El grado de conjugación puede ser estrechamente monitorizado por SDS-PAGE y espectrometría de masas para asegurar la conjugación óptima de moléculas de PEG a moléculas de anticuerpo. El PEG sin reaccionar se puede separar de los conjugados anticuerpo-PEG mediante, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño o cromatografía de intercambio iónico. De una manera similar, los moduladores descritos pueden conjugarse a albúmina con el fin de hacer que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo sea más estable in vivo o tenga una vida media más larga in vivo. Las técnicas son bien conocidas en el setor, véase por ejemplo, la Publicación Internacional No. WO 93/15199, WO 93/15200, y WO 01/77137; y la Patente Europea No. 0 413 622. Otros conjugados biocompatibles son evidentes para los expertos y pueden fácilmente ser identificados según las enseñanzas del presente documento.

D. Agentes de diagnóstico o detección

[0276] En otros ejemplos preferidos, los moduladores de la presente descripción, o fragmentos o derivados de los mismos, se conjugan a un agente de diagnóstico o detectable, marcador o informador que puede ser, por ejemplo, una molécula biológica (por ejemplo, un péptido o nucleótido), una molécula pequeña, fluoróforo, o un radioisótopo. Los moduladores marcados pueden ser útiles para monitorizar el desarrollo o progresión de un trastorno hiperproliferativo o como parte de un procedimiento de ensayo clínico para determinar la eficacia de una terapia en particular que incluyen los moduladores descritos (es decir teragnóstico) o para determinar una futura evolución del tratamiento. Tales marcadores o informadores también pueden ser útiles en la purificación del modulador seleccionado, análisis de moduladores (por ejemplo, unión a epítopo o agrupación de anticuerpos), separación o aislamiento de TIC o en procedimientos preclínicos o estudios de toxicología.

[**0277**] Dicho análisis de diagnóstico y/o detección se puede lograr mediante el acoplamiento del modulador a sustancias detectables incluyendo, pero no limitado a, diversas enzimas que comprenden, por ejemplo peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, o acetilcolinesterasa; grupos prostéticos, tales como, pero no limitado a estreptavidina/biotina y avidina/biotina; materiales fluorescentes, tales como, pero no limitado a, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; materiales luminiscentes, tales como, pero no limitado a, luminol; materiales bioluminiscentes, tales como, pero no limitado a, luciferasa, luciferina, y aecuorina; materiales radioactivos, tales como pero no limitados al yodo (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, ^{121}I,), carbono (^{14}C), azufre (^{15}S), tritio (^{3}H), indio (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, ^{111}In,), y tecnecio (^{99}Tc), talio (^{201}Ti), galio (^{68}Ga, ^{67}Ga), paladio (^{103}Pd), molibdeno (^{99}Mo), xenón (^{133}Xe), flúor (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}R, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}Mn, ^{75}Se, ^{113}Sn, y ^{117}Tin; metales que emiten positrones usando diversas tomografías de emisión de positrones, iones metálicos paramagnéticos no radioactivos, y moléculas que están radiomarcadas o conjugadas a radioisótopos específicos. En tales ejemplos, la metodología de detección apropiada es bien conocida en la técnica y está fácilmente disponible de numerosas fuentes comerciales.

[**0278**] Como se ha indicado anteriormente, en otros ejemplos, los moduladores o fragmentos de los mismos pueden fusionarse o conjugarse con secuencias marcadoras o compuestos, tales como un péptido o fluoróforo para facilitar procedimientos de purificación o diagnóstico o analíticos, tales como inmunohistoquímica, interferometría de biocapa, resonancia de plasmón de superficie, citometría de flujo, ELISA competitivo, FACS, etc. En realizaciones preferidas, el marcador comprende una etiqueta de His tal como la proporcionada por el vector pQE (Qiagen), entre otros, muchos de los cuales están disponibles comercialmente. Otras etiquetas peptídicas útiles para la purificación incluyen, pero no se limitan a, la etiqueta de hemaglutinina "HA", que corresponde a un epítopo derivado de la proteína hemaglutinina de la gripe: (Wilson et al, 1984, Cell 37 767) y la etiqueta "flag" (USPN 4.703.004).

B. Restos Terapéuticos

[0279] Tal como se ha aludido anteriormente, los moduladores o fragmentos o derivados de los mismos también pueden conjugarse, ligarse o fusionarse o en cualquier caso asociarse con un "resto terapéutico" o “fármaco”, tal como un agente antiproliferativa o agente contra el cáncer, incluyendo, pero no limitado a, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, agentes antiangiogénicos, agentes para la reducción de volumen, agentes quimioterapéuticos, radioterapia y agentes radioterapéuticos, agentes dirigidos contra el cáncer, BRM, anticuerpos terapéuticos, vacunas

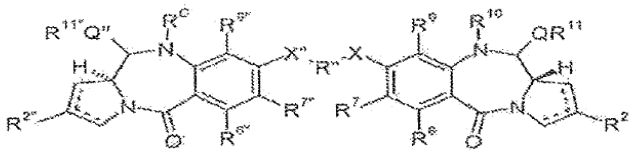
contra el cáncer, citoquinas, terapias hormonales, terapia de radiación y agentes antimetastásicos y agentes inmunoterapéuticos.

[**0280]** Los agentes contra el cáncer de ejemplo preferidos incluyen citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorrubicina, daunorrubicina, dihidroxiantracina, maitansinoides, tales como DM-1 y DM-4 (Immunogen, Inc.), diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, epirubicina y ciclofosfamida y análogos u homólogos de los mismos. Las citotoxinas compatibles adicionales comprenden dolastatinas y auristatinas, incluyendo monometil auristatina E (MMAE) y monometil auristatina F (MMAF) (Seattle Genetics, Inc.), amanitinas, tales como amanitina, beta-amanitina, gamma-amanitina o epsilon-amanitina (Heidelberg Pharma AG), agentes de unión al surco menor de ADN, tales como derivados de duocarmicina (Syntarga, BV) y dímeros de pirrolobenzodiazepinas modificados (Spirogen, Ltd.), inhibidores de corte y empalme tales como análogos meayamicina o derivados (por ejemplo, FR901464, tal como se establece en el documento USPN 7.825.267), agentes de unión tubular, tales como análogos de epotilona y paclitaxel y agentes que dañan el ADN, tales como caliqueamicinas y esperamicinas. Además, en ciertos ejemplos, los moduladores de DLL3 de la presente descripción pueden estar asociados con moléculas de unión anti-CD3 para reclutar células T citotóxicas y las tienen como dianas de células iniciadoras de tumores (tecnología BiTE; véase, por ejemplo, Fuhrmann, S. et al. Annual Meeting of AACR Resumen Nº 5625 (2010)).

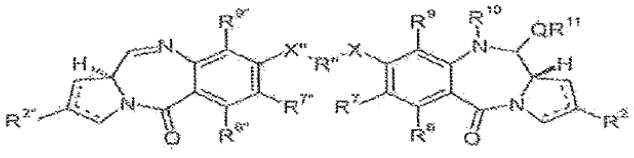
[0281] Agentes contra el cáncer compatibles adicionales incluyen, pero no se limitan a, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, decarbazina 5-fluorouracilo), agentes alquilantes (por ejemplo, meclorotamina, tioepa, clorambucilo, melfalán, carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU), busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, y cisdiclorodiamin platino (II) (DDP) cisplatino), antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina (anteriormente daunomicina) y doxorrubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (antiguamente actinomicina), bleomicina y antramicina (AMC)), y agentes antimitóticos (por ejemplo, vincristina y vinblastina). Una lista más extensa de restos terapéuticos se puede encontrar en la publicación PCT WO 03/075957 y el documento USPN 2009/0155255.

[0282] Como se indicó anteriormente, realizaciones seleccionadas de la presente invención se dirigen a los moduladores de DLL3 conjugados, tales como conjugados de anticuerpo anti-DLL3 y fármaco, que comprenden pirrolobenzodiazepina (PBD) como un agente citotóxico. Se entenderá que las PBD son agentes alquilantes que ejercen actividad antitumoral mediante la unión covalente a ADN en el surco menor y la inhibición de la síntesis de ácido nucleico. A este respecto, las PBD han demostrado tener propiedades antitumorales potentes mientras que exhiben depresión mínima de la médula ósea. Las PBD compatibles con la presente invención pueden estar unidos al modulador de DLL3 usando uno cualquiera de varios tipos de enlazador (por ejemplo, un enlazador de peptidilo que comprende un resto maleimido con un sulfhidrilo libre) y, en ciertas realizaciones están en forma dimérica (es decir, dímeros de PBD). Se describen PBD compatibles (y enlazadores opcionales) que pueden estar conjugados a los moduladores descritos, por ejemplo, en USPNs 6.362.331, 7.049.311, 7.189.710, 7.429.658, 7.407.951, 7.741.319, 7.557.099, 8.034.808, 8.163.736 USPN 2011/0256157 y solicitudes PCT WO2011/130613, WO2011/128650 y WO2011/130616.
Por consiguiente, en realizaciones particularmente preferidas, el modulador comprenderá un anticuerpo anti-DLL3 conjugado o asociado con uno o más dímeros de PBD (es decir, un ADC DLL3-PBD).

[0283] En realizaciones particularmente preferidas en el documento USPN 2011/0256157se describen PBD compatibles que pueden estar conjugadas a los moduladores descritos. En esta descripción, los dímeros de PBD, es decir, los que comprenden dos restos de PBD, pueden ser preferibles. Por lo tanto, los conjugados preferidos de la presente invención son aquellos que tienen las fórmulas (AB) o (AC):



AB



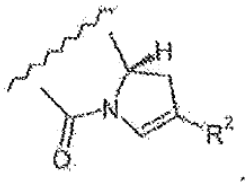
AC

en las que:
las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2 o C2 y C3 ;
R^2 se selecciona independientemente de H, OH, =O, $=CH_2$, CN, R, OR, $=CH\text{-}R^D$, $=C(R^D)_2$, $O\text{-}SO_2\text{-}R$, CO_2R y COR, y opcionalmente seleccionados además de halo o dihalo;
en el que R^D se selecciona independientemente de R, CO_2R, COR, CHO, CO_2H, y halo;
R^6 y R^9 se seleccionan independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn y halo;
R^7 se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn y halo;
R^{10} es un enlazador conectado a un modulador o un fragmento o derivado del mismo, tal como se describe anteriormente;
Q se selecciona independientemente de O, S y NH;
R^{11} es H, o R o, cuando Q es O, SO_3M, en el que M es un catión metálico;
R y R' se seleccionan cada uno independientemente de grupos alquilo C_{1-12}, heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos, y opcionalmente en relación con el grupo NRR'R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido; y
en la que $R^{2"}$, $R^{6"}$, $R^{7"}$, $R^{9"}$, X", Q" y $R^{11"}$ son como se definen según R^2, R^6, R^7, R^9, X, Q y R^{11} respectivamente, y R^C es un grupo de terminación.

Doble enlace

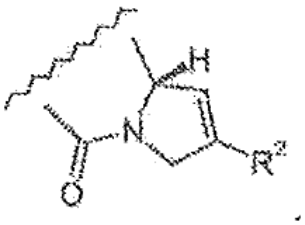
[0284] En una realización, no hay doble enlace presente entre C1 y C2, y C2 y C3.

[**0285**] En una realización, las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C2 y C3, tal como se muestra a continuación:



[**0286**] En una realización, un doble enlace está presente entre C2 y C3 cuando R^2 es arilo C_{5-20} o alquilo C_{1-12}.

[0287] En una realización, las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace entre C1 y C2, tal como se muestra a continuación:



[0288] En una realización, un doble enlace está presente entre C1 y C2 cuando R^2 es arilo C_{5-20} o alquilo C_{1-12}.

R^2

[**0289**] En una realización, R^2 se selecciona independientemente de H, OH, =O, $=CH_2$, CN, R, OR, $=CH\text{-}R^D$, $=C(R^D)_2$, $O\text{-}SO_2R$, CO_2R y COR, y opcionalmente seleccionados adicionalmente de halo o dihalo.

[0290] En una realización, R^2 se selecciona independientemente de H, OH, =O, $=CH_2$, CN, R, OR, $=CH\text{-}R^D$, $=C(R^D)_2$, $O\text{-}SO_2R$, CO_2R y COR.

[**0291**] En una realización, R^2 se selecciona independientemente de H, =O, $=CH_2$, R, $=CH\text{-}R^D$ y $=C(R^D)_2$.

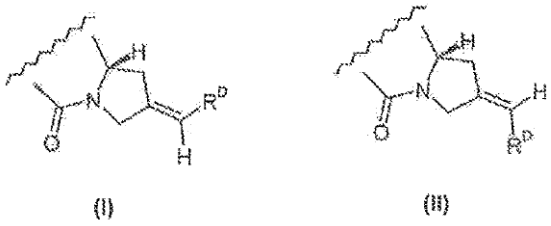
[0292] En una realización, R^2 es independientemente H.

[0293] En una realización, R^2 es independientemente =O.

[**0294]** En una realización, R^2 es independientemente $=CH_2$.

[0295] En una realización, R^2 es independientemente = $CH\text{-}R^D$. Dentro del compuesto PBD, el grupo $=CH\text{-}R^D$ puede

tener cualquier configuración que se muestra a continuación:



(I) (III)

[0296] En una realización, la configuración es al configuración (I).

[**0297**] En una realización, R^2 es independientemente $=C(R^D)_2$.

[0298] En una realización, R^2 es independientemente $=CF_2$.

[**0299**] En una realización, R^2 es independientemente R.

[0300] En una realización, R^2 es independientemente arilo C_{5-20}opcionalmente sustituido.

[0301] En una realización, $R^2$2 es independientemente alquilo C_{1-12}opcionalmente sustituido.

[0302] En una realización, R^2 es independientemente arilo C_{5-20}opcionalmente sustituido.

[0303] En una realización, R^2 es independientemente arilo C_{5-7}opcionalmente sustituido.

[0304] En una realización, R^2 es independientemente arilo C_{8-10}opcionalmente sustituido.

[0305] En una realización, R^2 es independientemente fenilo opcionalmente sustituido.

[0306] En una realización, R^2 es independientemente naftilo opcionalmente sustituido.

[0307] En una realización, R^2 es independientemente piridilo opcionalmente sustituido.

[0308] En una realización, R^2 es independientemente quinolinilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituidos.

[0309] En una realización, R^2 contiene de uno a tres grupos sustituyentes, con 1 y 2 siendo más preferido, y grupos individualmente sustituidos los más preferidos. Los sustituyentes pueden estar en cualquier posición.

[0310] en la que R^2 es un grupo arilo C_{5-7}, un único sustituyente está preferiblemente en un átomo de anillo que no es adyacente a la unión con el resto del compuesto, es decir, está preferiblemente en beta o gamma con respecto al enlace con el resto del compuesto. Por lo tanto, cuando el grupo arilo C_{5-7} es fenilo, el sustituyente está preferiblemente en las posiciones meta o para, y más preferiblemente está en la posición para.

[**0311**] En una realización, R^2 se selecciona de:

donde el asterisco indica el punto de unión

[0312] en la que R^2 es un grupo arilo C_{8-10}, por ejemplo quinolinilo o isoquinolinilo, que puede contener cualquier número de sustituyentes en cualquier posición de los anillos de quinolina o isoquinolina. En algunas realizaciones, contiene uno, dos o tres sustituyentes, y estos pueden estar en cualquiera de los anillos proximal y distal o ambos (si hay más de un sustituyente).

[0313] En una realización, cuando R^2 está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan de los

sustituyentes indicados en la sección de sustituyentes a continuación.

[0314] Cuando R está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan preferiblemente de: halo, hidroxilo, éter, formilo, acilo, carboxi, éster, aciloxi, amino, amido, acilamido, aminocarboniloxi, ureido, nitro, ciano y tioéter.

[0315] En una realización, en la que R o R^2 está opcionalmente sustituido, los sustituyentes se seleccionan del grupo que consiste en R, OR, SR, NRR', NO_2, halo, CO_2R, COR, $CONH_2$, CONHR y CONRR'.

[0316] en la que R^2 es alquilo C_{1-12}, el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20}.

[**0317**] en la que R^2 es heterociclilo C_{3-20}, el sustituyente opcional puede incluir adicionalmente grupos alquilo C_{1-12} y arilo C_{5-20}.

[0318] en la que R^2 es grupos arilo C_{5-20}, el sustituyente opcional pueden incluir adicionalmente grupos heterociclilo C_{3-20} y alquilo C_{1-12}.

[**0319**] Se entiende que el término "alquilo" abarca las subclases alquenilo y alquinilo, así como cicloalquilo. Por lo tanto, cuando R^2 es alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido, se entiende que el grupo alquilo contiene opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono, que pueden formar parte de un sistema conjugado. En una realización, el grupo alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido contiene al menos un doble o triple enlace carbono-carbono, y este enlace se conjuga con un doble enlace presente entre C1 y C2 o C2 y C3. En una realización, el grupo alquilo C_{1-12} es un grupo seleccionado de alquilo saturado C_{1-12}, alquenilo C_{2-12}, alquinilo C_{2-12} y cicloalquilo C_{3-12}.

[0320] Si un sustituyente en R^2 es halo, es preferiblemente F o Cl, más preferiblemente Cl.

[0321] Si un sustituyente en R^2 es éter, es posible que en algunas realizaciones sea un grupo alcoxi, por ejemplo, un grupo alcoxi C_{1-7} (por ejemplo metoxi, etoxi) o en algunas realizaciones puede ser un grupo ariloxi C_{5-7} (por ejemplo fenoxi, piridiloxi, furaniloxi).

[**0322**] Si un sustituyente en R^2 es alquilo C_{1-7}, puede ser preferiblemente un grupo alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo).

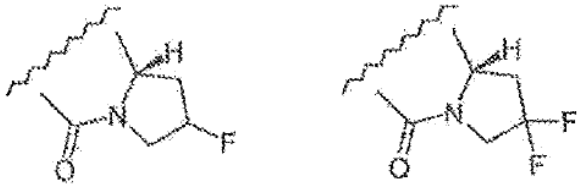
[**0323**] Si un sustituyente en R^2 es heterociclilo C_{3-7}, en algunas realizaciones puede ser un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno en C_6, por ejemplo, morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo. Estos grupos pueden estar unidos al resto de la fracción de PBD a través del átomo de nitrógeno. Estos grupos pueden estar sustituidos adicionalmente, por ejemplo, por grupos alquilo C_{1-4}.

[0324] Si un sustituyente en R^2 es bis-oxi-alquileno C_{1-3}, este es preferiblemente bis-oxi-metileno o bis-oxi-etileno.

[**0325**] Los sustituyentes particularmente preferidos para R^2 incluyen metoxi, etoxi, fluoro, cloro, ciano, bis-oxi-metileno, metil-piperazinilo, morfolino y metil-tienilo.

[0326] Los grupos particularmente preferidos R^2 sustituidos incluyen, pero no se limitan a, 4-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-etoxi-fenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-cloro-fenil , 3,4-bisoximetilen-fenilo, 4-metiltienilo, 4-cianofenilo, 4-fenoxifenilo, quinolin-3-ilo y quinolin-6-ilo, isoquinolin-3-ilo e isoquinolin-6-ilo, 2-tienilo, 2-furanilo, metoxinaftilo, y naftilo.

[0327] En una realización, R^2 es halo o dihalo. En una realización, R^2 es -F o $–F_2$, cuyos sustituyentes se ilustra a continuación como (III) y (IV) respectivamente:



(III) (IV)

[0328] En una realización, R^D se selecciona independientemente de R, CO_2R, COR, CHO, CO_2H, y halo.

[0329] En una realización, R^D es independientemente R.

[0330] En una realización, R^D es independientemente halo.

R^6

[0331] En una realización, R^6 se selecciona independientemente entre H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn- y Halo.

[0332] En una realización, R^6 se selecciona independientemente de H, OH, OR, SH, NH_2, NO_2 y Halo.

[**0333**] En una realización, R^6 se selecciona independientemente de H y halo.

[0334] En una realización, R^6 es independientemente H.

[**0335**] En una realización, R^6 y R^7 juntos forman un grupo -O-$(CH_2)_p$O-, donde p es 1 o 2.

R^7

[**0336**] R^7 se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn y halo.

[0337] En una realización, R^7 es independientemente OR.

[0338] En una realización, R^7 es independientemente OR^{7A}, donde R^{7A} es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[**0339**] En una realización, R^{7A} es independientemente alquilo C_{1-6} saturado opcionalmente sustituido.

[**0340**] En una realización, R^{7A} es independientemente alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

[0341] En una realización, R^{7A} es independientemente Me.

[0342] En una realización, R^{7A} es independientemente CH_2Ph.

[0343] En una realización, R^{7A} es independientemente alilo.

[**0344**] En una realización, el compuesto es un dímero en el que los grupos R^7 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula XR"-X que une los monómeros.

R^8

[0345] En una realización, el compuesto es un dímero en el que los grupos R^8 de cada monómero forman juntos un puente dímero que tiene la fórmula XR"-X que une los monómeros.

[0346] En una realización, R^8 es independientemente OR^{8A}, donde R^{8A} es independientemente alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido.

[**0347**] En una realización, R^{8A} es independientemente alquilo C_{1-6} saturado opcionalmente sustituido o alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido.

[0348] En una realización, R^{8A} es independientemente Me.

[0348] En una realización, R^{8A} es independientemente CH_2Ph.

[0350] En una realización, R^{8A} es independientemente alilo.

[0351] En una realización, R^8 y R^7 juntos forman un grupo -O-$(CH_2)_p$O-, donde p es 1 o 2.

[0352] En una realización, R^8 y R^9 juntos forman un grupo -O-$(CH_2)_p$O-, donde p es 1 o 2.

R^9

[**0353**] En una realización, R^9 se selecciona independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn- y Halo.

[0354] En una realización, R^9 es independientemente H.

[**0355**] En una realización, R^9 es independientemente R o OR.

R y R'

[**0356**] En una realización, R se selecciona independientemente de grupos alquilo C_{1-12}, heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos. Estos grupos se definen cada uno en la sección de sustituyentes a continuación.

[**0357**] En una realización, R es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido.

[0358] En una realización, R es independientemente heterociclilo C_{3-20} opcionalmente sustituido.

[0359] En una realización, R es independientemente arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido.

[**0360**] En una realización, R es independientemente alquilo C_{1-12} opcionalmente sustituido.

[**0361**] Descritos anteriormente en relación con R^2 hay diversas realizaciones que se refiere a grupos alquilo y arilo preferidos y la identidad y el número de sustituyentes opcionales. Las preferencias establecidas para R^2 como se aplica a R son aplicables, cuando sea apropiado, a todos los demás grupos R, por ejemplo en los que R^6, R^7, R^8 o R^9 es R.

[0362] Las preferencias para R se aplican también a R'.

[**0363**] En algunas realizaciones de la invención, se proporciona un compuesto que tiene un grupo sustituyente -NRR'. En una realización, R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido. El anillo puede contener un heteroátomo adicional, por ejemplo N, O o S.

[0364] En una realización, el anillo heterocíclico está él mismo sustituido con un grupo R. Cuando está presente un heteroátomo N adicional, el sustituyente puede estar en el heteroátomo N.

R"

[0365] R" es un grupo alquileno C_{3-12}, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo O, S, N(H), NMe y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos.

[**0366**] En una realización, R" es un grupo alquileno C_{3-12}, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo benceno o piridina.

[0**367**] En una realización, el grupo alquileno está interrumpido opcionalmente por uno o más heteroátomos seleccionados de O, S y NMe y/o anillos aromáticos, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos.

[0368] En una realización, el anillo aromático es un grupo arileno C_{5-20}, en el que arileno se refiere a un resto divalente obtenido por eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de anillo aromático de un compuesto aromático, cuyo resto tiene de 5 a 20 átomos de anillo.

[0369] En una realización, R" es un grupo alquileno C_{3-12}, cuya cadena puede estar interrumpida por uno o más heteroátomos, por ejemplo O, S, N(H), NMe y/o anillos aromáticos, por ejemplo, benceno o piridina, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos por NH_2.

[0370] En una realización. R" es un grupo alquileno C_{3-12}.

[0371] En una realización, R" se selecciona de un grupo C_3, C_5, C_7, C_9 y C_{11}.

[0372] En una realización, R" se selecciona de un grupo alquileno C_3, C_5 y C_7.

[**0373**] En una realización, R" se selecciona de un grupo alquileno C_3 y C_5.

[0374] En una realización, R" es un grupo alquileno C_3.

[0375] En una realización, R" es un grupo alquileno C_5.

[0376] Los grupos alquileno mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo benceno o piridina, cuyos anillos están opcionalmente sustituidos.

[0377] Los grupos alquileno mencionados anteriormente pueden estar opcionalmente interrumpidos por uno o más heteroátomos y/o anillos aromáticos, por ejemplo benceno o piridina.

[0378] Los grupos alquileno mencionados anteriormente pueden ser grupos alquileno alifáticos lineales no sustituidos.

X

[**0379**] En una realización, X se selecciona de O, S, o N (H).

[**0380**] Preferiblemente, X es O.

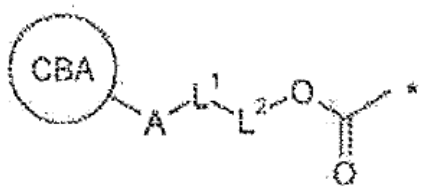
R^{10}

[0381] Preferiblemente, los enlazadores compatibles, tales como los descritos anteriormente, unen un modulador de DLL3 (CBA/Ab/M), a un resto D del fármaco PBD a través de un enlace o enlaces covalentes en la posición R^{10} (es decir, N10). El enlazador es un resto bifuncional o multifuncional que puede ser utilizado para enlazar uno o más restos de fármaco (D) y un modulador (preferiblemente un anticuerpo) para formar conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). El enlazador (L) puede ser estable fuera de una célula, es decir, extracelular, o puede ser escindible por actividad enzimática, hidrólisis u otras condiciones metabólicas. Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) se pueden preparar convenientemente usando un enlazador que tiene funcionalidad reactiva para la unión al resto de fármaco y al anticuerpo. Una cisteína, tiol, o una amina, por ejemplo N-terminal o cadena lateral de aminoácido tal como lisina, del anticuerpo (Ab) puede formar un enlace con un grupo funcional de un enlazador o reactivo espaciador, resto de fármaco PBD (D) o reactivo enlazador a fármaco (D-L).

[0382] Muchos grupos funcionales en el enlazador unido a la posición N10 del resto de PBD pueden ser útiles para reaccionar con el agente de unión celular, por ejemplo, éster, tioéster, amida, tioamida, carbamato, tiocarbamato, urea, tiourea, éter, tioéter, o se pueden formar enlaces disulfuro a partir de la reacción de los productos intermedios de enlazador-fármaco PBD y el agente de unión celular.

[0383] En otra realización, el enlazador puede estar sustituido con grupos que modulan la agregación, la solubilidad o reactividad. Por ejemplo, un sustituyente sulfonato puede aumentar la solubilidad en agua del reactivo y facilitar la reacción de acoplamiento del reactivo enlazador con el anticuerpo o el resto de fármaco, o facilitar la reacción de acoplamiento de Ab-L con D, o D-L con Ab, dependiendo de la ruta sintética empleada para preparar el ADC.

[0384] En una realización preferida, R^{10} es un grupo:



en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, CBA es un agente de unión celular/modulador, L^1 es un enlazador, A es un grupo de conexión que conecta L^1 al agente de unión celular, L^2 es un enlace covalente o junto con -OC(O)- forma un enlazador autoinmolativo, y L^1 o L^2 es un enlazador escindible.

[0385] L^1 es preferiblemente el enlazador escindible, y puede ser referido como un desencadenante para la activación del enlazador para la escisión.

[**0386**] Como se discutió en la sección anterior sobre enlazadores, la naturaleza de L^1 y L^2, cuando están presentes, puede variar ampliamente. Estos grupos se eligen en base a sus características de escisión, que pueden ser dictadas por las condiciones en el sitio al que se libera el conjugado. Se prefieren los enlazadores que se escinden por la acción de enzimas, aunque también pueden usarse enlazadores que son escindibles por cambios en el pH (por ejemplo lábiles a ácido o base), la temperatura o tras la irradiación (por ejemplo, fotolábiles). Los enlazadores que pueden escindirse en condiciones oxidantes o reductoras también pueden usarse en la presente invención.

[0387] L^1 puede comprender una secuencia contigua de aminoácidos. La secuencia de aminoácidos puede ser el sustrato diana para la escisión enzimática, permitiendo así la liberación de R^{10} desde la posición N10.

[**0388**] En una realización, L^1 es escindible por la acción de una enzima. En una realización, la enzima es una esterasa o una peptidasa.

[0389] En una realización, L^2 está presente y, junto con -C(=O)O- forma un enlazador autoinmolativo. En una realización, L^2 es un sustrato para la actividad enzimática, permitiendo así la liberación de R^{10} desde la posición N10.

[0390] En una realización, en la que L^1 es escindible por la acción de una enzima y L^2 está presente, la enzima escinde el enlace entre L^1 y L^2.

[**0391**] Con respecto a la unión del enlazador elegido a un PBD seleccionado, el grupo R^C es extraíble de la posición N10 de ciertos restos de PBD para dejar un enlace imina N10-C11, una carbinolamina, una carbinolamina sustituida, donde QR^{11} es OSO_3M, un aducto de bisulfito, una tiocarbinolamina, una tiocarbinolamina sustituida, o una carbinalamina sustituida.

[**0392**] En una realización, R^C puede ser un grupo protector que es extraíble para dejar un enlace imina N10-C11, una carbinolamina, una carbinolamina sustituida, o, cuando QR^{11} es OSO_3M, un aducto de bisulfito. En una realización, R^C es un grupo protector que es extraíble para dejar un enlace imina N10-C11.

[0393] El grupo R^C pretende ser extraíble en las mismas condiciones que las requeridas para la eliminación del grupo R^{10}, por ejemplo para producir un enlace imina N10-C11, una carbinolamina y así sucesivamente. El grupo de terminación actúa como un grupo protector para la funcionalidad prevista en la posición N10. El grupo de terminación pretende no ser reactivo frente a un agente de unión celular. Por ejemplo, R^C no es el mismo que R^L.

[**0394**] Los compuestos que tienen un grupo de terminación pueden ser utilizados como intermedios en la síntesis de dímeros que tienen un monómero de imina. Alternativamente, los compuestos que tienen un grupo de terminación se pueden usar como conjugados, donde el grupo protector se elimina en la posición diana para producir una imina, una carbinolamina, una carbinolamina sustituida y así sucesivamente. Así, en esta realización, el grupo de terminación puede ser denominado como un grupo protector de nitrógeno terapéuticamente extraíble, tal como se define en el documento WO 00/12507.

[**0395**] En una realización, el grupo R^C es extraíble en las condiciones que escinden el enlazador R^L del grupo R^{10}. Por lo tanto, en una realización, el grupo de terminación es escindible por la acción de una enzima.

[**0396**] En una realización alternativa, el grupo de terminación es extraíble antes de la conexión del enlazador R^L al modulador. En esta realización, el grupo de terminación es extraíble en condiciones que no escinden el enlazador R^L.

[**0397**] Cuando un compuesto incluye un grupo funcional G^1 para formar una conexión con el agente de unión celular, el grupo de terminación es extraíble antes de la adición o desenmascaramiento de G^1.

[0398] El grupo de terminación puede ser usado como parte de una estrategia de grupo protector para asegurar que sólo una de las unidades de monómero en un dímero esté conectado a un agente de unión celular.

[0399] El grupo de terminación puede ser utilizado como una máscara para un enlace imina N10-C11. El grupo de terminación puede ser extraído en el momento en el que se requiere la funcionalidad de imina en el compuesto. El grupo de terminación es también una máscara para una carbinolamina, una carbinolamina sustituida, y un aducto de bisulfito, tal como se describe anteriormente.

[0400] En una realizaciones R^C es un grupo protector carbamato.

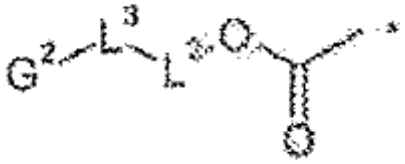
[0401] En una realización, el grupo protector carbamato se selecciona de:
Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz y PNZ.

[0402] Opcionalmente, el grupo protector carbamato se selecciona además de Moc.

[**0403**] En una realización, R^C es un grupo enlazador R^L que carece del grupo funcional para la conexión al agente de unión celular.

[**0404**] Esta solicitud se refiere particularmente a los grupos R^C que son carbamatos.

[**0405**] En una realización, R^C es un grupo:



en el que el asterisco indica el punto de unión a la posición N10, G^2 es un grupo de terminación, L^3 es un enlace covalente o un enlazador escindible L^1, L^2 es un enlace covalente o junto con OC(=O) forma un enlazador autoinmolativo.
donde L^3 y L^2 son ambos enlaces covalentes, G^2 y OC(=O) juntos forman un grupo protector de carbamato tal como se definió anteriormente.

[0406] L^1 es como se define anteriormente en relación con R^{10}.

[0407] L^2 es como se define anteriormente en relación con R^{10}.

[**0408**] Varios grupos de terminación se describen a continuación, incluyendo los basados en grupos protectores bien conocidos.

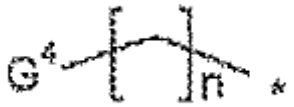
[0409] En una realización L^3 es un enlazador escindible L^1, y L^2, junto con OC(=O), forma un enlazador autoinmolativo. En esta realización, G^2 es Ac (acetilo) o Moc, o un grupo protector de carbamato seleccionado de: Alloc, Fmoc, Boc, Troc, Teoc, Psec, Cbz y PNZ. Opcionalmente, el grupo protector de carbamato se selecciona además de Moc.

[0410] En otra realización, G^2 es un grupo acilo -C(=O)G^3, en el que G^3 se selecciona de alquilo (incluyendo cicloalquilo, alquenilo y alquinilo), heteroalquilo, heterociclilo y arilo (incluyendo heteroarilo y carboarilo). Estos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos El grupo acilo junto con un grupo amino de L^3 o L^2, cuando sea apropiado, puede formar un enlace amida. El grupo acilo junto con un grupo hidroxi de L^3 o L^2, cuando sea apropiado, puede formar un enlace éster.

[**0411]** En una realización, G^3 es heteroalquilo. El grupo heteroalquilo puede comprender polietilenglicol. El grupo heteroalquilo puede tener un heteroátomo, tal como O o N, adyacente al grupo acilo, formando de este modo un grupo carbamato o carbonato, cuando sea apropiado, con un heteroátomo presente en el grupo L^3 o L^2, cuando sea apropiado.

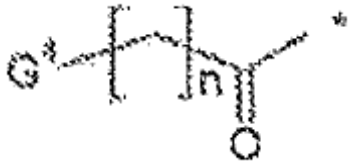
[**0412**] En una realización, G^3 se selecciona entre NH_2, NHR y NRR'. Preferiblemente, G^3 es NRR'.

[**0413**] En una realización G^2 es el grupo;



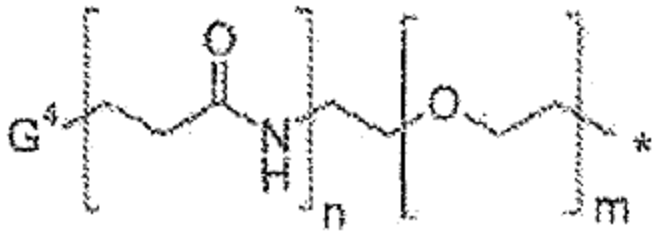
en el que el asterisco indica el punto de unión a L^3, n es de 0 a 6 y G^4 se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONRR', NH_2, NHR, NRR', NO_2, y halo. Los grupos OH, SH, NH_2 y NHR están protegidos. En una realización, n es de 1 a 6 y preferiblemente n es 5. En una realización, G^4 es OR, SR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONRR' y NRR'. En una realización, G^4 es OR, SR, y NRR'. Preferiblemente G^4 se selecciona de O y NRR', lo más preferiblemente G^4 es OR. Lo más preferiblemente G^4 es OMe.

[**0414**] En una realización, el grupo G^2 es:



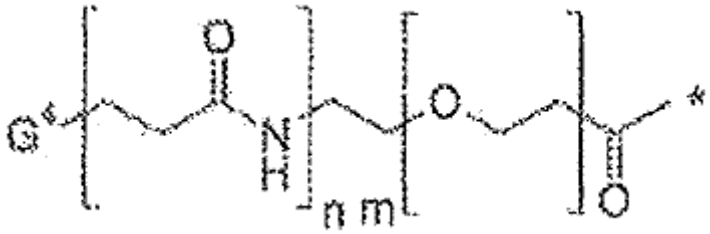
en el que el asterisco indica el punto de unión a L^3, y n y G^4 son como se definen anteriormente.

[**0415**] En una realización, el grupo G^2 es:



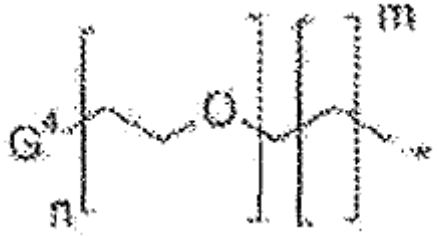
en el que el asterisco indica el punto de unión a L^3, n es 0 o 1, m es de 0 a 50, y G^4 se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONRR', NHR NHR, NRR', NO_2, y halo. En una realización preferida, n es 1 y m es de 0 a 10, 1 a 2, preferiblemente 4 a 8, y lo más preferiblemente 4 u 8. En otra realización, n es 1 y m es de 10 a 50, preferiblemente 20 a 40. Los grupos OH, SH, NH_2 y NHR están protegidos. En una realización, G^4 es OR, SR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONRR' y NRR'. En una realización, G^4 es OR, SR, y NRR'. Preferiblemente, G^4 se selecciona de O y NRR', lo más preferiblemente G^4 es OR. Preferiblemente G^4 es OMe.

[**0416**] En una realización, el grupo G^2 es:



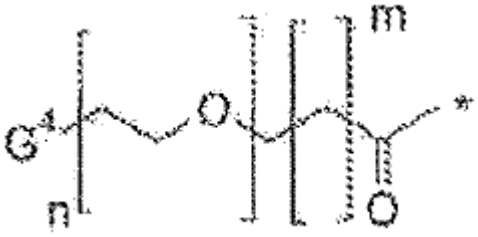
en el que el asterisco indica el punto de unión a L^3, y n, m y G^4 son como se definen anteriormente.

[**0417**] En una realización, el grupo G^2 es:



n es 1-20, m es 0-6, y G^4 se selecciona de OH, OR, SH, SR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONRR', NH_2, NHR, NRR', NO_2, y halo. En una realización, n es 1-10. En otra realización, n es de 10 a 50, preferiblemente de 20 a 40. En una realización, n es 1. En una realización, m es 1. Los grupos OH, SH, NH_2 y NHR están protegidos. En una realización, G^4 es OR, SR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONRR' y NRR'. En una realización, G^4 es OR, SR, y NRR'. Preferiblemente G^4 se selecciona de O y NRR', lo más preferiblemente G^4 es OR. Preferiblemente, G^4 es OMe.

[**0418**] En una realización, el grupo G^2 es:



en el que el asterisco indica el punto de unión a L^3, y n, m y G^4 son como se definen anteriormente.

[**0419**] En cada una de las realizaciones anteriores G^4 puede ser OH, SH, NH_2 y NHR. Estos grupos están preferiblemente protegidos.

[0420] En una realización, OH está protegido con Bzl, TBDMS, o TBDPS.

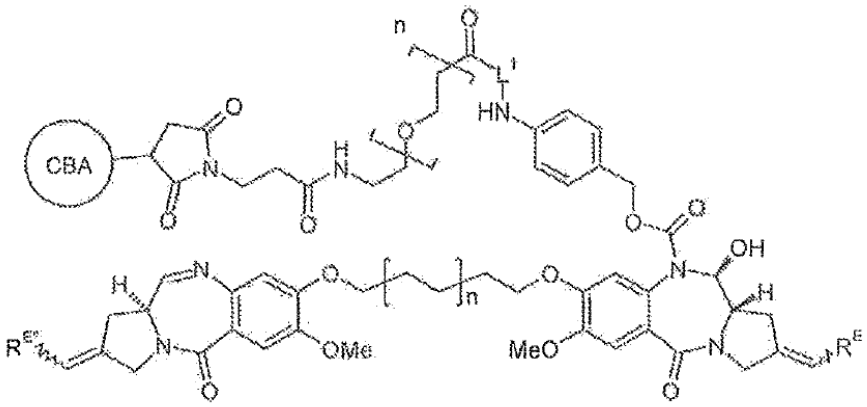
[0421] En una realización, SH está protegido con Acm, Bzl, Bzl-OMe, Bzl-Me, o Trt.

[**0422**] En una realización, NH2 o NHR están protegidos con Boc, Moc, Z-Cl, Fmoc, Z, o Alloc.

[**0423**] En una realización, el grupo G^2 está presente en combinación con un grupo L^3, cuyo grupo es un dipéptido.

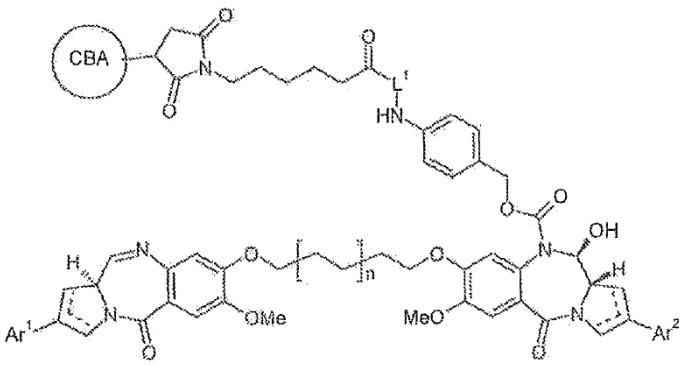
[0424] El grupo de terminación no está destinado para la conexión al modulador. Por lo tanto, el otro monómero presente en el dímero sirve como punto de conexión a los moduladores a través de un enlazador. Por consiguiente, se prefiere que la funcionalidad presente en el grupo de terminación no esté disponible para la reacción con un modulador. Por lo tanto, preferiblemente, se evitan los grupos funcionales reactivos, tales como OH, SH, NH_2, COOH. Sin embargo, dicha funcionalidad puede estar presente en el grupo de terminación si se protege, tal como se describe anteriormente.

[0425] De este modo, según las enseñanzas en el presente documento, una realización de la invención comprende un conjugado que comprende un compuesto:



en el que CBA es un agente de unión/modulador celular, y n es 0 ó 1. L^1 es tal como se ha definido anteriormente, y R^E y $R^{E''}$ se seleccionan cada uno independientemente entre H o R^D.

[0426] En otra realización, el conjugado comprende un compuesto:



en el que CBA es un agente de unión/modulador celular, L^1 es como se define anteriormente, Ar^1 y Ar^2 son cada uno independientemente arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido, y n es 0 o 1.

[0427] Los expertos en la técnica entenderán que otros dímeros PBD simétricos y asimétricos y enlazadores son compatibles con la presente invención y podrían seleccionarse sin experimentación indebida basándose en las enseñanzas en el presente documento y la técnica anterior.

[0428] Otro aspecto de la invención incluye ADC que comprenden radioisótopos. Los radioisótopos de ejemplo que puedan ser compatibles con tales realizaciones incluyen, pero no están limitados a, yodo (^{131}I, ^{125}I, ^{123}I, ^{121}I), carbono (^{14}C), cobre (^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{67}Cu), azufre (^{35}S), tritio (^{3}H), indio (^{115}In, ^{113}In, ^{112}In, ^{111}In,), bismuto (^{212}Bi, ^{213}Bi), tecnecio (^{99}Tc), talio (^{201}Ti), galio (^{68}Ga, ^{67}Ga), paladio (^{103}Pd), molibdeno (^{99}Mo), xenón (^{133}Xe), flúor (^{18}F), ^{153}Sm, ^{177}Lu, ^{159}Gd, ^{149}Pm, ^{140}La, ^{175}Yb, ^{166}Ho, ^{90}Y, ^{47}Sc, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{142}Pr, ^{105}Rh, ^{97}Ru, ^{68}Ge, ^{57}Co, ^{65}Zn, ^{85}Sr, ^{32}P, ^{153}Gd, ^{169}Yb, ^{51}Cr, ^{54}mn, ^{75}Se, ^{113}Sn, ^{117}Sn, ^{225}Ac, ^{76}Br, y ^{211}At. Otros radionucleidos están disponibles también como agentes de diagnóstico y terapéuticos, especialmente aquellos en el intervalo de energía de 60 a 4.000 keV. Dependiendo de la enfermedad a tratar y el perfil terapéutico deseado, los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente el radioisótopo adecuado para su uso con los moduladores descritos.

[0429] Los moduladores de DLL3 de la presente descripción también pueden conjugarse con un resto terapéutico o fármaco que modifica una respuesta biológica dada (por ejemplo, modificadores de respuesta biológica o BRM). Es decir, los agentes terapéuticos o restos compatibles con la presente descripción no se deben interpretar como limitados a agentes terapéuticos químicos clásicos. Por ejemplo, en realizaciones particularmente preferidas, el resto de fármaco puede ser una proteína o polipéptido o fragmentos de los mismos que poseen una actividad biológica deseada. Tales proteínas pueden incluir, por ejemplo, una toxina, tales como abrina, ricina A, onconasa (u otra ARNasa citotóxica), exotoxina de Pseudomonas, toxina del cólera, o toxina de la difteria; una proteína, tales como el factor de necrosis tumoral, interferón-α, interferón-β, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador del plasminógeno tisular, un agente apoptótico, por ejemplo, TNF-α, TNF-β, AIM I (véase, la Publicación Internacional No. WO 97/33899), AIM II (véase, la publicación Internacional No. WO 97/34911), ligando Fas (Takahashi et al, 1994, J. Immunol., 6: 1567), y VEGI (véase, la publicación Internacional No. WO 99/23105), un agente trombótico o un agente antiangiogénico, por ejemplo, angiostatina o endostatina; o, un modificador de respuesta biológica, tal como, por ejemplo, una linfoquina (por ejemplo, interleuquina-1 ("IL-1"), interleuquina-2 ("IL-2"), interleuquina-6 ("IL-6"), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos ("GM-CSF"), y factor estimulante de colonias de granulocitos ("G-CSF")), o un factor de crecimiento (por ejemplo, hormona del crecimiento ("GH")). Como se ha expuesto anteriormente, se conocen en la técnica procedimientos para fusionar o conjugar los moduladores a restos de polipéptidos. Además de las referencias de los objetos dados a conocer previamente véase, por ejemplo, USP No. 5.336.603; 5.622.929; 5.359.046; 5.349.053; 5.447.851, y 5.112.946; EP 307.434; EP 367.166; Publicaciones PCT WO 96/04388 y WO 91/06570; Ashkenazi et al, 1991, PNAS EE.UU. 88: 10535;. Zheng et al, 1995, J Immunol. 154: 5590; y Vil et al, 1992, PNAS EE.UU. 89: 11337.

[0430] Además, tal como se ha expuesto anteriormente, la asociación de un modulador con dichos restos no necesariamente tiene que ser directa, pero puede tener lugar a través de secuencias enlazadoras. Tal como se ha indicado previamente, dichas moléculas de enlace se conocen habitualmente en la técnica y se describen en Denardo et al, 1998, Clin Cancer Res. 4: 2483; Peterson et al, 1999, Bioconjug Chem 10: 553; Zimmerman et al, 1999, Nucl Med Biol 26: 943; Garnett, 2002, Adv Drug Deliv Rev 53: 171.

IX. Diagnóstico y cribado

A. Diagnóstico

[**0431]** En aún otros ejemplos, la descripción proporciona procedimientos in vivo o in vitro para la detección, diagnóstico o monitorización de trastornos y procedimientos de cribado de células de un paciente para identificar las células tumorigénicas, incluyendo CSC. Tales procedimientos incluyen la identificación de un individuo que tiene cáncer para el tratamiento o la monitorización de la progresión de un cáncer que comprende poner en contacto el paciente o una muestra obtenida de un paciente (es decir, in vivo o in vitro) con un modulador como se describe en el presente documento y detectar la presencia o ausencia, o el nivel de asociación, del modulador a las moléculas diana unidas o libres en la muestra. En ejemplos particularmente preferidos, el modulador comprenderá un marcador detectable o una molécula infomadora, tal como se describen en el presente documento.

[0432] En algunos ejemplos, la asociación del modulador, tal como un anticuerpo, con células particulares en la muestra probablemente indica que la muestra puede contener CSC, lo que indica que el individuo que tiene cáncer puede ser tratado eficazmente con un modulador, tal como se describe en el presente documento. Los procedimientos pueden comprender además una etapa de comparar el nivel de unión con un control. A la inversa, cuando el modulador es un constructo de Fc, las propiedades de unión pueden ser explotadas y monitorizadas (directa o indirectamente, in vivo o in vitro) cuando está en contacto con la muestra para proporcionar la información deseada.

[**0433**] Los ejemplos de procedimientos de ensayo compatibles incluyen radioinmunoensayos, inmunoensayos enzimáticos, ensayos de unión competitiva, inmunoensayo fluorescente, ensayos de inmunotransferencia, análisis de transferencia Western, ensayos de citometría de flujo y ensayos ELISA. Los teragnósticos o diagnósticos in vivo compatibles pueden comprender técnicas de formación de imágenes o monitorización reconocidas en la técnica, tales como imágenes por resonancia magnética, tomografía computarizada (por ejemplo, barrido por TAC), tomografía de positrones (por ejemplo, barrido por PET), radiografía, ultrasonido, etc., tal como sería conocido por los expertos en la técnica.

[0434] En otro ejemplo, la descripción proporciona un procedimiento de análisis de la progresión del cáncer y/o patogénesis in vivo. En otro ejemplo, el análisis de la progresión del cáncer y/o patogénesis in vivo comprende la determinación de la extensión de la progresión del tumor En otro ejemplo, el análisis comprende la identificación del tumor. En otro ejemplo, el análisis de la progresión del tumor se realiza en el tumor primario. En otro ejemplo, el análisis se realiza en el tiempo en función del tipo de cáncer, tal como es conocido para un experto en la técnica. En otro ejemplo, un nuevo análisis de tumores secundarios procedentes de células en metástasis del tumor primario se analiza in-vivo. En otro ejemplo, se analizan el tamaño y la forma de tumores secundarios. En algunos ejemplos, se lleva a cabo un análisis ex vivo adicional.

[**0435**] En otro ejemplo, la invención proporciona un procedimiento de análisis de la progresión del cáncer y/o patogénesis in vivo incluyendo la determinación de la metástasis celular o detectar y cuantificar el nivel de células tumorales circulantes. En otro ejemplo adicional, el análisis de la metástasis celular comprende la determinación del crecimiento progresivo de las células en un sitio que es discontinuo del tumor primario. En otro ejemplo, el sitio de análisis de la metástasis celular comprende la ruta de diseminación neoplásica. En algún ejemplo, las células pueden dispersarse a través de la vasculatura arterial, los vasos linfáticos, dentro de las cavidades del cuerpo o combinaciones de los mismos. En otros ejemplos, el análisis de la metástasis celular se lleva a cabo en vista de la migración celular, la difusión, la extravasación, la proliferación o combinaciones de los mismos.

[**0436]** Por consiguiente, en un ejemplo particularmente preferido, los moduladores de la presente invención se pueden usar para detectar y cuantificar los niveles de DLL3 en una muestra del paciente (por ejemplo, plasma o sangre) que puede, a su vez, ser utilizada para detectar, diagnosticar o controlar trastornos asociados con DLL3, incluyendo trastornos proliferativos. En los ejemplos relacionados, los moduladores de la presente descripción pueden utilizarse para detectar, monitorizar y/o cuantificar las células tumorales circulantes ya sea in vivo o in vitro (ver, por ejemplo, WO 2012/0128801). En todavía otras realizaciones preferidas, las células tumorales circulantes pueden comprender células madre cancerosas.

[**0437**] En determinados ejemplos, las células tumorigénicas en un sujeto o una muestra de un sujeto pueden evaluarse o caracterizarse utilizando los moduladores descritos antes de la terapia o régimen para establecer una línea de base. En otros ejemplos, la muestra se deriva de un sujeto que se trató. En algunos ejemplos, la muestra se toma del sujeto al menos aproximadamente 1,2, 4, 6, 7, 8, 10. 12, 4, 15, 16, 18, 20, 34, 60, 90 días, 6 meses, 9 meses, 12 meses, o > 12 meses después de que el sujeto inicie o finalice el tratamiento. En determinados ejemplos, las células tumorigénicas se evalúan o caracterizan después de un cierto número de dosis (por ejemplo, después de 2, 5, 10, 20, 30 o más dosis de una terapia). En otros ejemplos, las células tumorigénicas se caracterizan o evalúan después de 1 semana, 2 semanas, 1 mes, 2 meses, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años o más después de recibir una o más terapias.

[0438] En otro aspecto, y como se discute en más detalle a continuación, la presente descripción proporciona kits para la detección, monitorización o el diagnóstico de un trastorno hiperproliferativo, la identificación de un individuo que tiene un trastorno de este tipo para un posible tratamiento o la monitorización de la progresión (o la regresión) del trastorno en un paciente, en el que el kit comprende un modulador, tal como se describe en el presene documento, y reactivos para detectar el impacto del modulador en una muestra.

[0439] Aún otro ejemplo de la presente descripción comprende el uso de DLL3 marcado para inmunohistoquímica (IHC). A este respecto, se puede usar DLL3 con IHC como herramienta de diagnóstico para ayudar en el diagnóstico de diversos trastornos proliferativos y para monitorizar la respuesta potencial a tratamientos, incluyendo terapia con el modulador de DLL3. Se pueden realizar ensayos de diagnóstico compatibles en tejidos que han sido fijados químicamente (incluyendo, pero no limitados a: formaldehído, glutaraldehído, tetróxido de osmio, dicromato de potasio, ácido acético, alcoholes, sales de zinc, cloruro de mercurio, tetróxido de cromo y ácido pícrico) y embebidos (incluyendo pero no limitado a: glicol metacrilato, parafina y resinas) o conservados mediante congelación. Como se discute en más detalle a continuación tales ensayos se podrían utilizar como guía en las decisiones de tratamiento y determinar los regímenes de dosificación y tiempos.

B. Cribado

[0440] En ciertos ejemplos, los moduladores también se pueden usar para detectar o identificar compuestos o agentes (por ejemplo, fármacos) que alteran una función o actividad de células tumorigénicas o progenie de las mismas mediante la interacción con un antígeno (por ejemplo, componentes genotípicos o fenotípicos del mismo). Tales compuestos y agentes pueden ser candidatos a fármacos que son examinados para el tratamiento de un trastorno proliferativo, por ejemplo. En un caso, un sistema o procedimiento incluye células tumorigénicas que comprenden DLL3 y un compuesto o agente (por ejemplo, un fármaco), en el que las células y compuesto o agente están en contacto entre sí. En tales ejemplos, las células objetivo pueden haber sido identificadas, monitorizadas y/o enriquecidas utilizando los moduladores descritos.

[**0441**] En otro ejemplo, un procedimiento incluye poner en contacto, directa o indirectamente, células tumorigénicas o progenie de las mismas con un agente o compuesto de ensayo y determinar si el agente o compuesto de ensayo modula una actividad o función de las células tumorigénicas asociadas a antígeno. Un ejemplo de una interacción directa es la interacción física, mientras que una interacción indirecta incluye la acción de una composición sobre una molécula intermediaria que, a su vez, actúa sobre la entidad referenciada (por ejemplo, célula o cultivo celular). Las actividades o funciones de ejemplo que pueden ser moduladas incluyen cambios en la morfología o la viabilidad celular, la expresión de un marcador, la diferenciación o desdiferenciación, la respiración celular, la actividad mitocondrial, la integridad de la membrana, la maduración, la proliferación, la viabilidad, la apoptosis o muerte celular.

[**0442**] Los procedimientos de cribado e identificación de agentes y compuestos incluyen los adecuadas para cribado de alto rendimiento, que incluyen matrices de células (por ejemplo, micromatrices) posicionadas o colocados, opcionalmente en ubicaciones o direcciones predeterminadas. Por ejemplo, las células pueden colocarse o se colocan (presembradas) en una placa de cultivo, tubo, matraz, botella de rodillo o una placa (por ejemplo, una única placa o plato de múltiples pocillos, tal como una placa o plato de múltiples pocillos con 8, 16, 32, 64, 96, 384 y 1536 pocillos). Los procedimientos de manipulación robótica o manual de alto rendimiento pueden sondar interacciones químicas y determinar los niveles de expresión de muchos genes en un corto período de tiempo. Se han desarrollado técnicas que utilizan señales moleculares (por ejemplo, a través de fluoróforos) y análisis automatizado que procesan la información a una velocidad muy rápida (véase, por ejemplo, Pinhasov et al, Comb Chem High Throughput Screen 7: 133 (2004)). Por ejemplo, la tecnología de micromatrices se ha utilizado ampliamente para sondar las interacciones de miles de genes a la vez, a la vez que proporciona la información para genes específicos (véase, por ejemplo, Mocellin y Rossi, Adv Exp Med Biol 593: 19 (2007)).

[0443] Las bibliotecas que pueden ser cribadas incluyen, por ejemplo, las bibliotecas de moléculas pequeñas, bibliotecas de presentación de fagos, bibliotecas de expresión en levadura de anticuerpos totalmente humanos (Adimab, LLC), bibliotecas de siARN, y vectores de transfección adenoviral.

X. Preparaciones farmacéuticas y usos terapéuticos

A. Formulaciones y vías de administración

[0444] Dependiendo de la forma del modulador junto con cualquier conjugado opcional, el modo de liberación previsto, la enfermedad que se trata o controla y numerosas otras variables, las composiciones de la descripción se pueden formular como se desee utilizando técnicas reconocidas en la técnica. En algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la invención se pueden administrar puras o con un mínimo de componentes adicionales, mientras que otras opcionalmente se pueden formular para contener vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20a ed (2003); Ansel et al, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª ed, Lippencott Williams y Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients. 3ª ed., Pharmaceutical Press (2000)). Varios vehículos farmacéuticamente aceptables, que incluyen vehículos, adyuvantes y diluyentes, están fácilmente disponibles de numerosas fuentes comerciales. Además, también están disponibles una variedad de sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, tales como ajuste del pH y agentes tamponantes, agentes de ajuste de la tonicidad, estabilizadores, agentes humectantes y similares. Ciertos

portadores de ejemplo no limitantes incluyen solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol y combinaciones de los mismos.

[**0445**] Más particularmente, se entenderá que, en algunas realizaciones, las composiciones terapéuticas de la invención se pueden administrar puras o con un mínimo de componentes adicionales. Por el contrario, los moduladores de DLL3 de la presente descripción opcionalmente se pueden formular para contener vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que son bien conocidos en la técnica y son sustancias relativamente inertes que facilitan la administración del modulador o que ayudan en el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que están optimizadas farmacéuticamente para la liberación en el sitio de acción. Por ejemplo, un excipiente puede dar forma o consistencia o actuar como un diluyente para mejorar la farmacocinética o la estabilidad del modulador. Los excipientes o aditivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, agentes estabilizantes, humectantes y agentes emulsionantes, sales para variar la osmolaridad, agentes encapsulantes, tampones, y potenciadores de penetración en la piel. En ciertas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar en una forma liofilizada y reconstituirse en, por ejemplo, solución salina tamponada antes de la administración.

[0446] Los moduladores descritos para la administración sistémica se pueden formular para la administración enteral, parenteral o tópica. De hecho, los tres tipos de formulación pueden usarse simultáneamente para alcanzar la administración sistémica del principio activo. Los excipientes, así como las formulaciones para administración de fármacos parenteral y no parenteral, se exponen en Remington, The Science y Practice of Pharmacy 20a Ed. Mack Publishing (2000). Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones apropiadas para inyección oleosa. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, poli(láctida) sustituidos por hexilo, aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo oleato de etilo o triglicéridos. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión e incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes. Los liposomas también se pueden utilizar para encapsular el agente para la liberación en la célula.

[0447] Las formulaciones adecuadas para la administración enteral incluyen cápsulas duras o blandas de gelatina, píldoras, comprimidos, incluyendo comprimidos recubiertos, elixires, suspensiones, jarabes o inhalaciones y formas de liberación controlada de los mismos.

[0448] En general, los compuestos y composiciones de la descripción, que comprende moduladores de DLL3 pueden administrarse in vivo, a un sujeto en necesidad de los mismos, por diversas vías, incluyendo, pero no limitado a, oral, intravenosa, intra-arterial, subcutánea, parenteral, intranasal, intramuscular, intracraneal, intracardiaca, intraventricular, intratraqueal, bucal, rectal, intraperitoneal, intradérmica, tópica, transdérmica, e intratecal, o de otro modo por implantación o por inhalación. Las composiciones se pueden formular en preparaciones en forma sólida, semisólida, líquida, o formas gaseosas; incluyendo, pero no limitado a, comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, enemas, inyecciones, inhalantes y aerosoles. La formulación y la vía de administración apropiados pueden seleccionarse según la aplicación prevista y régimen terapéutico.

B. Dosis

[**0449**] Del mismo modo, el régimen de dosificación particular, es decir, dosis, tiempo y repetición, dependerán del individuo particular y de la historia médica de ese individuo, así como consideraciones empíricas, tales como la farmacocinética (por ejemplo, vida media, tasa de aclaramiento, etc.). La frecuencia de administración puede determinarse y ajustarse durante el transcurso de la terapia, y se basa en reducir el número de células proliferativas o tumorigénicas, mantener la reducción de tales células neoplásicas, reducir la proliferación de células neoplásicas, o retrasar el desarrollo de metástasis. En otras realizaciones, la dosis administrada se puede ajustar o atenuar para manejar los efectos secundarios potenciales y/o toxicidad. Alternativamente, pueden ser apropiadas formulaciones de liberación sostenida continuas de una composición terapéutica en cuestión.

[0450] En general, los moduladores de la descripción se pueden administrar en diferentes intervalos. Estos incluyen de aproximadamente 10 μg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por dosis; de aproximadamente 50 μg/kg de peso corporal a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por dosis; de aproximadamente 100 μg/kg de peso corporal a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por dosis. Otros intervalos incluyen de aproximadamente 100 μg/kg de peso corporal a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis y de aproximadamente 0,5 mg de peso corporal/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por dosis. En ciertas realizaciones, la dosis es de al menos aproximadamente 100 μg/kg peso corporal, al menos aproximadamente 250 μg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 750 μg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal, al menos aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal.

[**0451**] En ejemplos seleccionados, los moduladores se administrarán a aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 μg/kg de peso corporal por dosis. Otros ejemplos comprenderán la administración de los moduladores a 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800 o 900 μg/kg de peso corporal por dosis. En otros ejemplos preferidos los moduladores descritos se administrarán a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mg/kg. En aún otros ejemplos, los moduladores pueden ser administrados a 12, 14, 16, 18 o 20 mg/kg de peso corporal por dosis. En aún otros ejemplos, los moduladores pueden ser administrados a 25, 30, 35, 40, 45, 0, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90 o 100 mg/kg de peso corporal por dosis. Según las enseñanzas del presente documento, se entenderá que las dosificaciones mencionadas anteriormente son aplicables tanto a los moduladores no conjugados como a los moduladores conjugados con un agente citotóxico. Un experto en la técnica podría determinar fácilmente las dosis apropiadas para los diversos moduladores conjugados y no conjugados basándose en estudios preclínicos en animales, observaciones clínicas y técnicas y mediciones médicas y bioquímicas estándar.

[**0452**] Con respecto a moduladores conjugados, realizaciones particularmente preferidas comprenderán dosificaciones de entre aproximadamente 50 μg/kg y aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal por dosis. En este sentido los moduladores conjugados pueden administrarse a 50, 75 o 100 μg/kg o a 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 mg/kg de peso corporal por dosis. En otras realizaciones preferidas, los moduladores conjugados de la presente invención se pueden administrar a 1,25, 1,5, 1,75, 2, 2,25, 2,5, 2,75, 3, 325, 3,5, 3,75, 4, 4,25, 4,5, 4,75 o 5 mg/Kg de peso corporal por dosis. En realizaciones particularmente preferidas, tales dosis de modulador conjugado se pueden administrar por vía intravenosa durante un período de tiempo. Además, tales dosis pueden administrarse múltiples veces durante un transcurso definido de tratamiento.

[0453] Otros regímenes de dosificación pueden basarse en el área de cálculos del área superficial corporal (BSA) como se describe en la USPN 7.744.877. Como es bien sabido, el BSA se calcula utilizando la altura y el peso del paciente y proporciona una medición del tamaño de un sujeto tal como se representa por el área superficial de su cuerpo. En ciertos ejemplos, los moduladores se pueden administrar en dosis de 10 mg/m^2 a 800 mg/m^2, de 50 mg/m^2 a 500 mg/m^2 y en dosis de 100 mg/m^2, 150 mg/m^2, 200 mg/m^2, 250 mg/m^2, 300 mg/m^2, 350 mg/m^2, 400 mg/m^2 o 450 mg/m^2

[**0454**] También se entenderá que se puede utilizar la técnica reconocida y técnicas empíricas para determinar la dosis apropiada para moduladores conjugados (es decir, ADCs).

[0455] En cualquier caso, los moduladores de DLL3 (tanto conjugados como no conjugados) se administran preferiblemente según sea necesario a los sujetos en necesidad del mismo. La determinación de la frecuencia de administración se puede hacer por los expertos en la técnica, tales como un médico a cargo, basándose en consideraciones de la afección a tratar, la edad del sujeto a tratar, la gravedad de la afección a tratar, el estado general de salud de la sujeto a tratar y similares. Generalmente, una dosis eficaz del modulador de DLL3 se administra a un sujeto una o más veces. Más en particular, una dosis eficaz del modulador se administra al sujeto una vez al mes, más de una vez al mes, o menos de una vez al mes. En ciertos ejemplos, la dosis eficaz del modulador de DLL3 puede administrarse en múltiples ocasiones, incluso durante períodos de al menos un mes, al menos seis meses, al menos un año, al menos dos años o un período de varios años. En aún otros ejemplos, varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7), varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o varios meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o incluso un año o varios años pueden transcurrir entre la administración de los moduladores descritos.

[**0456**] En ciertas realizaciones preferidas, el transcurso de tratamiento que implica moduladores conjugados comprenderá múltiples dosis del producto fármaco seleccionado (es decir, un ADC) durante un período de semanas o meses. Más específicamente, los moduladores conjugados de la presente invención pueden administrarse una vez al día, cada dos días, cada cuatro días, cada semana, cada diez días, cada dos semanas, cada tres semanas, cada mes, cada seis semanas, cada dos meses, cada diez semanas o cada tres meses. A este respecto, se entenderá que las dosificaciones pueden alterarse o el intervalo se puede ajustar en base a la respuesta del paciente y las prácticas clínicas.

[**0457]** Las dosis y regímenes también se pueden determinar empíricamente para las composiciones terapéuticas descritas en individuos que han recibido una o más de administraciones. Por ejemplo, a los individuos se les puede administrar dosis adicionales de una composición terapéutica producida, tal como se describe en el presente documento. En ejemplos seleccionados, la dosis puede aumentarse gradualmente o se puede reducir o atenuar basándose en respectivamente en los efectos secundarios o la toxicidad determinada empíricamente u observada. Para evaluar la eficacia de la composición seleccionada, puede seguirse un marcador de la enfermedad, trastorno o afección específica, tal como se ha descrito previamente. En ejemplos en los que el individuo tiene cáncer, se incluyen mediciones directas del tamaño del tumor a través de la palpación o la observación visual, la medida indirecta del tamaño del tumor por técnicas de formación de imágenes o por rayos X; una mejora según la evaluación de la biopsia directa del tumor y el examen microscópico de la muestra de tumor; la medición de un marcador indirecto tumoral (por ejemplo, PSA para el cáncer de próstata) o un antígeno identificado según los procedimientos descritos en el presente documento, una disminución del dolor o parálisis; mejora del habla, la visión, la respiración u otra discapacidad asociada con el tumor; apetito incrementado; o un aumento en la calidad de vida, medida por pruebas aceptadas o prolongación de la supervivencia. Será evidente para un experto en la técnica

que la dosificación variará dependiendo de la persona, el tipo de afección neoplásica, la etapa de la afección neoplásica, si la condición neoplásica ha comenzado a metastatizar en otro lugar en el individuo, y los tratamientos anteriores y concurrentes que se están utilizando.

C. Terapias de combinación

[**0458**] Las terapias de combinación pueden ser particularmente útiles en la disminución o inhibición de la proliferación de células neoplásicas no deseadas, la disminución de la aparición de cáncer, la disminución o la prevención de la recurrencia del cáncer, o la disminución o prevención de la propagación o metástasis de cáncer. En tales ejemplos, los moduladores de la presente descripción pueden funcionar como agentes sensibilizantes o quimiosensibilizantes mediante la eliminación de las células madre cancerosas que de otro modo apoyan y perpetúan la masa tumoral y por lo tanto permiten un uso más eficaz de la norma actual de agentes para la reducción de volumen o contra el cáncer para tratamiento. Es decir, los moduladores descritos pueden, en ciertos ejemplos, proporcionar un efecto mejorado (por ejemplo, aditivos o sinérgicos por naturaleza) que potencia el modo de acción de otro agente terapéutico administrado. En el contexto de la presente descripción, la "terapia de combinación" debe ser interpretada en sentido amplio y simplemente se refiere a la administración de un modulador y uno o más agentes contra el cáncer que incluyen, pero no se limitan a, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, agentes antiangiogénicos, agentes para la reducción de volumen, agentes quimioterapéuticos, radioterapia y agentes radioterapéuticos, agentes contra el cáncer dirigidos (incluyendo anticuerpos monoclonales y entidades de molécula pequeña), BRM, anticuerpos terapéuticos, vacunas contra el cáncer, citoquinas, terapias hormonales, radioterapia y agentes anti-metastáticos y agentes inmunoterapéuticos, incluyendo enfoques tanto específicos como no específicos.

[**0459**] No hay un requisito para que los resultados combinados sean aditivos de los efectos observados cuando cada tratamiento (por ejemplo, anticuerpo y el agente contra el cáncer) se lleva a cabo por separado. Aunque son generalmente deseable al menos efectos aditivos, cualquier efecto anti-tumor aumentado por encima de una de las terapias individuales es beneficioso. Además, la invención no requiere el tratamiento combinado para exhibir efectos sinérgicos. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que con ciertas combinaciones seleccionadas que comprenden realizaciones preferidas, se puede observar sinergismo.

[0460] En la práctica de la terapia de combinación, el modulador y el agente contra el cáncer se se pueden administrar al sujeto simultáneamente, ya sea en una sola composición, o como dos o más composiciones distintas usando las mismas o diferentes vías de administración. Alternativamente, el modulador puede preceder, o seguir, al tratamiento con el agente contra el cáncer mediante, por ejemplo, intervalos que van de minutos a semanas. El período de tiempo entre cada liberación es tal que el agente contra el cáncer y modulador son capaces de ejercer un efecto combinado en el tumor. En al menos un caso, tanto el agente contra el cáncer como el modulador se administran en menos de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente dos semanas de diferencia. En aún otros ejemplos varios días (2, 3, 4, 5, 6 ó 7), varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) o varios meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) pueden transcurrir entre la administración del modulador y el agente contra el cáncer.

[**0461]** La terapia de combinación puede administrarse una vez, dos veces o al menos durante un período de tiempo hasta que la afección se trata, palia o cura. En algunas realizaciones, la terapia de combinación se administra varias veces, por ejemplo, de tres veces al día a una vez cada seis meses. La administración puede estar en una programación de tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, una vez cada dos días, una vez cada tres días, una vez por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses, una vez cada seis meses o puede administrarse de forma continua a través de una minibomba. La terapia de combinación se puede administrar por cualquier vía, como se señaló anteriormente. La terapia de combinación se puede administrar en un sitio distante del sitio del tumor.

[**0462**] En un ejemplo, un modulador se administra en combinación con uno o más agentes contra el cáncer durante un ciclo de tratamiento corto a un sujeto en necesidad del mismo. La descripción también contempla la administración discontinua o dosis diarias divididas en varias administraciones parciales. El modulador y el agente contra el cáncer se pueden administrar de forma intercambiable, en días alternos o semanas; o se puede proporcionar una secuencia de tratamientos de anticuerpos, seguido de uno o más tratamientos de la terapia de agente contra el cáncer. En cualquier caso, como será entendido por los expertos en la técnica, las dosis apropiadas de agentes quimioterapéuticos estarán generalmente alrededor de las ya empleadas en terapias clínicas en donde los agentes quimioterapéuticos se administran solos o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

[**0463**] En otro ejemplo preferido, los moduladores de DLL3 de la presente descripción pueden usarse en la terapia de mantenimiento para reducir o eliminar la probabilidad de recurrencia del tumor después de la presentación inicial de la enfermedad. Preferiblemente, el trastorno se habrá tratado y la masa tumoral inicial se habrá eliminado, reducido o en cualquier caso mejorado para que el paciente sea asintomático o en remisión. En ese momento el sujeto se puede administrar con cantidades farmacéuticamente eficaces de los moduladores descritos una o más veces, a pesar de que hay poca o ninguna indicación de la enfermedad, usando los procedimientos de diagnóstico estándar. En algunos ejemplos, los moduladores se pueden administrar en una programación regular durante un período de tiempo, por ejemplo, semanal, quincenal, mensual, cada seis semanas, cada dos meses, cada tres

meses, cada seis meses o cada año. Dadas las enseñanzas del presente documento, un experto en la técnica podría determinar fácilmente las dosificaciones y regímenes de dosificación favorables para reducir el potencial de recurrencia de la enfermedad. Además, estos tratamientos podrían continuar durante un período de semanas, meses, años o incluso indefinidamente, dependiendo de la respuesta del paciente y los parámetros clínicos y de diagnóstico.

[**0464**] En otro ejemplo más preferido, los moduladores de la presente descripción pueden usarse para fines profilácticos o como terapia adyuvante para prevenir o reducir la posibilidad de metástasis de tumores después de un procedimiento de reducción de volumen. Tal como se utiliza en la presente descripción, un "procedimiento de reducción de volumen" se define ampliamente y significa cualquier procedimiento, técnica o método que elimina, reduce, trata o mejora una proliferación tumoral o tumor. Los procedimientos de reducción de volumen de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, cirugía, tratamientos de radiación (es decir, radiación de haces), quimioterapia, inmunoterapia o ablación. En los momentos apropiados determinados fácilmente por un experto en la técnica en vista de la presente descripción, los moduladores descritos pueden ser administrados como se sugiere por los procedimientos clínicos, de diagnóstico o teragnóstico para reducir la metástasis tumoral. Los moduladores se pueden administrar una o más veces en dosis farmacéuticamente eficaces, tal como se determina utilizando técnicas estándar. Preferiblemente, el régimen de dosificación estará acompañado por técnicas de diagnóstico o de control adecuados que le permiten ser modificado.

[0465] Sin embargo, otros ejemplos de la descripción comprenden administrar los moduladores descritos a sujetos que son asintomáticos pero en riesgo de desarrollar un trastorno proliferativo. Es decir, los moduladores de la presente descripción pueden usarse en un sentido verdaderamente preventivo y se administran a los pacientes que han sido examinados o probados y tienen uno o más factores de riesgo destacados (por ejemplo, indicaciones genómicas, historia familiar, resultados de ensayo in vivo o in vitro, etc.) pero que no han desarrollado la neoplasia. En tales ejemplos, los expertos en la técnica serían capaces de determinar un régimen de dosificación eficaz a través de la observación empírica o a través de prácticas clínicas aceptadas.

D. Agentes anticancerosos

[0466] El término "agente contra el cáncer" o "agente antiproliferativo" significa cualquier agente que se puede utilizar para tratar un trastorno proliferativo celular, tal como cáncer, e incluye, pero no se limita a, agentes citotóxicos, agentes citostáticos, agentes antiangiogénicos, agentes para la reducción de volumen, agentes quimioterapéuticos, agentes de radioterapia y radioterapéuticos, agentes dirigidos contra el cáncer, BRM, anticuerpos terapéuticos, vacunas contra el cáncer, citoquinas, terapias hormonales, terapia de radiación y agentes antimetastásicos y agentes inmunoterapéuticos. Se entenderá que, en ejemplos seleccionados, tal como se discutió anteriormente, tales agentes contra el cáncer pueden comprender conjugados y pueden asociarse con moduladores antes de la administración. En ciertos ejemplos, el agente contra el cáncer descrito estará unido a un modulador de DLL3 para proporcionar un ADC, tal como se expone en el presente documento.

[**0467**] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agente citotóxico" significa una sustancia que es tóxica para las células y disminuye o inhibe la función de células y/o causa la destrucción de las células. Típicamente, la sustancia es una molécula de origen natural derivada de un organismo vivo. Los ejemplos de agentes citotóxicos incluyen, pero no se limitan a, toxinas de molécula pequeña o toxinas enzimáticamente activas de bacterias (por ejemplo, toxina de la difteria, endotoxina y exotoxina de Pseudomonas, enterotoxina estafilocócica A), hongos (por ejemplo, α-sarcina, restrictocina), plantas (por ejemplo, abrina, ricina, modecina, viscumina, proteína antiviral de fitolaca, saporina, gelonina, momoridina, tricosantina, toxina de cebada, proteínas de Aleurites fordii, proteínas de diantina, proteínas de Phytolacca Mericana (PAPI, PAPII, y PAP-S), inhibidor de Momordica charantia, curcina, crotina, inhibidor de saponaria officinalis, gelonina, mitegelina, restrictocina, fenomicina, neomicina, y tricotecenos) o animales (por ejemplo, ARNasas citotóxicas, tales como ARNasas pancreáticas extracelulares; ADNasa 1, incluyendo fragmentos y/o variantes de las mismas).

[**0468]** Para los fines de la presente invención un "agente quimioterapéutico" comprende un compuesto químico que disminuye de forma no específica o inhibe el crecimiento, la proliferación y/o supervivencia de células de cáncer (por ejemplo, agentes citotóxicos o citostáticos). Tales agentes químicos se dirigen a menudo a procesos intracelulares necesarios para el crecimiento o división celular, y son por lo tanto particularmente eficaces contra las células cancerosas, que generalmente crecen y se dividen rápidamente. Por ejemplo, vincristina despolimeriza los microtúbulos, y por lo tanto inhibe las células que entran en la mitosis. En general, los agentes quimioterapéuticos pueden incluir cualquier agente químico que inhibe, o está diseñado para inhibir, una célula cancerosa o una célula propensa a convertirse en cancerosa o a generar progenie tumorigénica (por ejemplo, TIC). Tales agentes son a menudo administrados, y son a menudo más eficaces, en combinación, por ejemplo, en regímenes tales como CHOP o FOLFIRI. Una vez más, en ejemplos seleccionados, dichos agentes quimioterapéuticos se pueden conjugar a los moduladores descritos.

[0469] Ejemplos de agentes contra el cáncer que se pueden utilizar en combinación con (o conjugado a) los moduladores de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, sulfonatos de alquilo, aziridinas, etileniminas y metilamelaminas, acetogeninas, camptotecina, briostatina, calistatina, CC-1065,

criptoficinas, dolastatina, duocarmicina, eleuterobina, pancratistatina, sarcodictina, espongiestatina, mostazas de nitrógeno, antibióticos, antibióticos de enediina, dinemicina, bisfosfonatos, esperamicina, cromoproteína, cromóforos de antibióticos de enediina, aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina ADRIAMICINA®, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos, erlotinib, vemurafenib, crizotinib, sorafenib, Ibrutinib, enzalutamida, análogos de ácido fólico, análogos de purina, andrógenos, antiadrenales, rellenador de ácido fólico, tales como ácido frolínico, aceglatona, glucósido de aldofasfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, demecolcina, diaziquona, elfornitina, acetato de eliptinio, epotilona, etoglúcido, nitrato de galio, hidroxiurea, lentinano, lonidainina, maitansinoides, mitoguazona, mitoxantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, losoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazina, complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR), razoxano; rizoxina; sizofirán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa, taxoides, cloranbucilo; gemcitabina GEMZAR®; 6-tioguanina; mercaptopurina; metobrexato; análogos de platino, vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina NAVELBINE®; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; Xeloda; ibandronato; irinotecan (Camptosar, CPT-11), inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina; retinoides; capecitabina; combretastatina; leucovorina; oxaliplatino, inhibidores de PKC-alfa, Raf, H-Ras, EGFR y VEGF que reducen la proliferación celular y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables. También se incluyen en esta definición los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores estrogénicos, inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regulan la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, y antiandrógenos, así como troxacitabina (un análogo de 1,3-dioxolano nucleósido citosina); oligonucleótidos antisentido, ribozimas, tales como un inhibidor de la expresión VBGF y un inhibidor de la expresión de HER2; vacunas, rIL-2 PROLEUKIN®; inhibidor de topoisomerasa 1 LURTOTECÁN®; RMrh ABARELIX®; vinorelbina y esperamicinas y sales, ácidos o derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

[0470] En otros ejemplos, los moduladores de la presente descripción se pueden usar en combinación con uno cualquiera de un número de anticuerpos (o agentes inmunoterapéuticos) actualmente en ensayos clínicos o disponibles comercialmente. Con este fin los moduladores descritos pueden ser utilizados en combinación con un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en abagovomab, adecatumumab, efutuzumab, alemtuzumab, altumomab, amatuximab, anatumomab, arcitumomab, bavituximab, bectumomab, bevacizumab, bivatuzumab, blinatumomab, brentuximab, cantuzumab, catumaxomab, cetuximab, citatuzumab, cixutumumab, clivatuzumab, conatumumab, daratumumab, drozitumab, duligotumab, dusigitumab, detumomab, dacetuzumab, dalotuzumab, ecromeximab, elotuzumab, ensituximab, ertumaxomab, etaracizumab, farletuzumab, ficlatuzumab, figitumumab, flanvotumab, futuximab, ganitumab, gemtuzumab, girentuximab, glembatumumab, ibritumomab, igovomab, imgatuzumab, indatuximab, inotuzumab, intetumumab, ipilimumab, iratumumab, labetuzumab, lexatumumab, lintuzumab, lorvotuzumab, lucatumumab, mapatumumab, matuzumab, milatuzumab, minretumomab, mitumomab, moxetumomab, namatumab, naptumomab, necitumumab, nimotuzumab, nofetumomabn, ocaratuzumab, ofatumumab, olaratumab, onartu zumab, oportuzumab, oregovomab, panitumumab, parsatuzumab, patritumab, pemtumomab, pertuzumab, pintumomab, pritumumab, Racotumomab, radretumab, rilotumumab, rituximab, robatumumab, satumomab, sibrotuzumab, siltuximab, simtuzumab, solitomab, tacatuzumab, taplitumomab, tenatumomab, teprotumumab, tigatuzumab, tositumomab, trastuzumab, tucotuzumab, ublituximab, veltuzumab, vorsetuzumab, votumuinab, zalutumumab, CC49, 3F8 y combinaciones de los mismos.

[**0471]** Todavía otros ejemplos particularmente preferidos comprenderán el uso de anticuerpos aprobados para la terapia del cáncer, incluyendo, pero no limitado a, rituximab, trastuzumab, gemtuzumab ozogamcin, alemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, ofatumumab, ipilimumab y brentuximab vedotin. Los expertos en la técnica serán capaces de identificar fácilmente agentes anticancerosos adicionales que son compatibles con las enseñanzas del presente documento.

E. Radioterapia

[**0472**] La presente descripción también proporciona la combinación de moduladores con radioterapia (es decir, cualquier mecanismo para inducir daño de ADN localmente dentro de las células tumorales, tales como radiación gamma, rayos X, radiación UV, microondas, emisiones electrónicas y similares). También se contempla la terapia de combinación usando la liberación dirigida de radioisótopos a las células tumorales, y puede ser utilizada en conexión con un agente contra el cáncer dirigido u otros medios de reconocimiento. Típicamente, la radioterapia se administra en pulsos durante un período de tiempo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 semanas. La terapia de radiación puede ser administrada a sujetos que tienen cáncer de cabeza y cuello durante aproximadamente 6 a 7 semanas. Opcionalmente, la radioterapia puede administrarse como una dosis única o como dosis múltiples secuenciales.

XI. Indicaciones

[0473] Se entenderá que los moduladores de la presente descripción pueden usarse para diagnosticar, tratar o inhibir la aparición o recurrencia de cualquier trastorno asociado a DLL3. Por consiguiente, tanto si se administra solo o en combinación con un agente contra el cáncer o radioterapia, los moduladores de la descripción son particularmente útiles para tratar generalmente afecciones neoplásicas en pacientes o sujetos que pueden incluir tumores benignos o malignos (por ejemplo, carcinomas adrenal, hígado, riñón, vejiga, mama, gástrico, de ovario, colorrectal, próstata, páncreas, pulmón, tiroides, hepáticos, de cuello uterino, endometrio, esófago y de útero; sarcomas; glioblastomas; y diversos tumores de cabeza y cuello); leucemias y tumores linfoides; otros trastornos, tales como neuronales, gliales, astrocitales, hipotalámicos y otros trastornos glandulares, macrofágicos, epiteliales, estromales y blastocoélicos; y trastornos inflamatorios, angiogénicos e inmunológicos causados por agentes patógenos. En particular, los objetivos principales para el tratamiento son las afecciones neoplásicas que comprenden tumores sólidos, aunque tumores hematológicos están dentro del alcance de la invención. Preferiblemente, el "sujeto" o "paciente" para ser tratado será humano, aunque, como se usa en el presente documento, los términos se indican expresamente para comprender cualquier especie de mamífero.

[0474] Más específicamente, las afecciones neoplásicas sujetas a tratamiento según la presente invención se pueden seleccionar del grupo que incluye, pero no se limitan a, tumores de glándulas suprarrenales, cánceres asociados con el SIDA, sarcoma alveolar de partes blandas, tumores astrocíticos, cáncer de vejiga (carcinoma de células escamosas y carcinoma de células de transición), cáncer de hueso (adamantinoma, quistes óseos aneurismáticos, osteocondroma, osteosarcoma), cánceres de cerebro y médula espinal, tumores cerebrales metastásicos, cáncer de mama, tumores del cuerpo carotídeo, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, carcinoma de células renales cromófobas, carcinoma de células claras, cáncer de colon, cáncer colorrectal, histiocitomas fibrosos benignos cutáneos, pequeños tumores de células redondas desmoplásicas, ependimomas, tumores de Ewing, condrosarcoma mixoide extraesquelético, fibrogénesis imperfecta ossium, displasia fibrosa de los huesos, cánceres de la vesícula biliar y el conducto biliar, enfermedad trofoblástica gestacional, tumores de células germinales, cáncer de cabeza y cuello, tumores de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (nefroblastoma, carcinoma papilar de células renales), leucemias, lipoma/ tumores lipomatosos benignos, liposarcoma/tumores lipomatosos malignos, cáncer de hígado (hepatoblastoma, carcinoma hepatocelular), linfomas, cánceres de pulmón (carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células grandes, etc.), meduloblastoma, melanoma, meningiomas, neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, neuroblastoma, tumores neuroendocrinos, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, carcinomas papilares de tiroides, tumores paratiroideos, cánceres pediátricos, tumores de la vaina del nervio periférico, feocromocitoma, tumores de la hipófisis, cáncer de próstata, melanoma posterious unveai, trastornos hematológicos raros, cáncer metastásico renal, tumor rabdoide, rabdomiosarcoma, sarcomas, cáncer de piel, sarcomas de tejidos blandos, cáncer de células escamosas, cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, carcinoma tímico, timoma, cáncer metastásico del tiroides y cánceres uterinos (carcinoma del cuello uterino, carcinoma de endometrio y leiomioma).

[0475] En ciertas realizaciones preferidas, el trastorno proliferativo comprenderá un tumor sólido, incluyendo, pero no limitado a, adrenal, hígado, riñón, vejiga, mama, gástrico, ovárico, cervical, uterino, de esófago, colorrectal, de próstata, de páncreas, de pulmón (tanto de células pequeñas y de células no pequeñas), de tiroides, carcinomas, sarcomas, glioblastomas y diversos tumores de talón y el cuello. En otros ejemplos preferidos, y como se muestra en los Ejemplos a continuación, los moduladores descritos son especialmente eficaces en el tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y no pequeñas de cáncer de pulmón (NSCLC) (por ejemplo, de células escamosas no pequeñas de cáncer de pulmón de células o de células escamosas de cáncer de pulmón de células pequeñas). En una realización, el cáncer de pulmón es refractario, en recaída o resistente a un agente de platino basado (por ejemplo, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, topotecan) y/o un taxano (por ejemplo, docetaxel; paclitaxel, larotaxel o cabazitaxel). Además, en ejemplos particularmente preferidos los moduladores descritos pueden ser utilizados en una forma conjugada para tratar el cáncer de pulmón de células pequeñas.

[**0476]** Con respecto al cáncer de pulmón de células pequeñas, las realizaciones particularmente preferidas comprenderán la administración de moduladores conjugados (ADC). En realizaciones seleccionadas, los moduladores conjugados se pueden administrar a pacientes que presentan la enfermedad en estadio limitado. En otros ejemplos, los moduladores descritos se pueden administrar a pacientes que presentan la enfermedad en etapa extendida. En otras realizaciones preferidas, los moduladores conjugados descritos se administrarán a pacientes refractarios (es decir, aquellos que se presentan recurrencia durante o poco después de completar un ciclo de tratamiento inicial). Aún otros ejemplos comprenden la administración de los moduladores descritos a pacientes sensibles (es decir, aquellos cuya recaída es más de 2-3 meses después de la terapia primaria. En cada caso, se entenderá que los moduladores compatibles pueden estar en un estado conjugado o no conjugado según el régimen de dosificación seleccionado y el diagnóstico clínico.

[**0477]** Como se discutió anteriormente los moduladores descritos pueden además ser utilizados para prevenir, tratar o diagnosticar tumores con características neuroendocrinas o fenotipos que incluyen tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos verdaderos o canónicos (NET) que surgen del sistema endocrino disperso son

relativamente poco frecuentes, con una incidencia de 2-5 por cada 100.000 personas, pero altamente agresivo. Los tumores neuroendocrinos se producen en el riñón, el tracto genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello uterino y endometrio), tracto gastrointestinal (colon, estómago), tiroides (cáncer medular de tiroides), y pulmón (carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes). Estos tumores pueden secretar varias hormonas incluyendo la serotonina y/o la cromogranina A que pueden causar síntomas debilitantes conocidos como el síndrome carcinoide. Tales tumores pueden ser indicados por marcadores inmunohistoquímicos positivos, tales como la enolasa específica de neuronas (NSE, también conocida como enolasa gamma, símbolo del gen = ENO2), CD56 (o NCAM1), cromogranina A (CHGA), y sinaptofisina (SYP) o por genes que se sabe que presentan elevada expresión tal como ASCL1. Desafortunadamente, las quimioterapias tradicionales no han sido particularmente eficaces en el tratamiento de los NET y la metástasis de hígado es un resultado habitual.

[0478] Aunque los moduladores descritos pueden ser utilizados ventajosamente para tratar tumores neuroendocrinos, también pueden utilizarse para tratar, prevenir o diagnosticar tumores pseudo neuroendocrinos (pNET) que genotípicamente o fenotípicamente mimetizan, se parecen o presentan rasgos comunes con los tumores neuroendocrinos canónicos. Los tumores pseudoneuroendocrinos o los tumores con características neuroendocrinas son tumores que surgen de las células del sistema neuroendocrino difuso o de células en las que una cascada de diferenciación neuroendocrina se ha reactivado de forma aberrante durante el proceso oncogénico. Tales pNET comparten habitualmente ciertas características fenotípicas o bioquímicas con tumores neuroendocrinos tradicionalmente definidos, incluyendo la capacidad para producir subconjuntos de aminas biológicamente activas, neurotransmisores y hormonas peptídicas. Histológicamente, estos tumores (NET y pNET) comparten un aspecto habitual que a menudo muestra células pequeñas densamente conectadas con citoplasma mínimo de citopatología no tumoral y núcleos punteados de redondos a ovales. Para los fines de la presente invención, los marcadores histológicos o marcadores genéticos habitualmente expresados que pueden ser utilizados para definir los tumores neuroendocrinos y pseudoneuroendocrinos incluyen, pero no se limitan a, la cromogranina A, CD56, sinaptofisina, PGP9.5, ASCL1 y enolasa específica de neurona (NSE).

[0479] Por consiguiente, los moduladores de la presente descripción beneficiosamente pueden usarse para tratar tanto tumores pseudoneuroendocrinos como tumores neuroendocrinos canónicos. En este sentido, los moduladores se pueden utilizar como se describe en el presente documento para tratar tumores neuroendocrinos (tanto NET como pNET) que surjan en el riñón, el tracto genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello uterino y endometrio), tracto gastrointestinat (colon, estómago), tiroides (cáncer medular de tiroides), y pulmón (carcinoma de pulmón de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes). Además, los moduladores de la presente descripción se pueden usar para tratar tumores que expresan uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en NSE, CD56, sinaptofisina, cromogranina A, ASCL1 y PGP9.5 ($UCHL^1$). Es decir, la presente descripción puede usarse para tratar un sujeto que padece un tumor que es NSB^+ o $CD56^+$ o $PGP9.5^+$ o $ASCL1^+$ o SYP^+ o $CHGA^+$ o alguna combinación de los mismos.

[0480] Con respecto a tumores hematológicos, se entenderá además que los compuestos y procedimientos de la presente descripción pueden ser particularmente eficaces en el tratamiento de una variedad de linfomas de células B, incluyendo linfoma de células foliculares (FCC) de grado bajo/NHL, linfoma de células del manto (MCL), linfoma difuso de células grandes (DLL), NHL linfocítico pequeño (SL), NHL de grado intermedio/folicular, NHL difuso de grado intermedio, NHL inmunoblástico de alto grado, NHL linfoblástico de alto grado, NHL de células no hendidas pequeñas de lato grado, NHL de enfermedad voluminosa, macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma linfomaplasmacitoide (LPL), linfoma de células del manto (MCL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de células grandes (DLCL), linfoma de Surkitt (BL), linfomas relacionados con el SIDA, linfoma de células B monocíticas, linfomadecopatía angioinmunoblástico, linfomablastoma linfocítico pequeño, folicular, difuso de células grandes, difuso de células pequeñas hendidas, linfoblastoma inmunoblástico de células grandes, linfoma de célula pequeña, no hendida, de Burkitt y no Burkitt, folicular, predominantemente grande; células folicular, predominantemente pequeña hendida; y linfomas foliculares, de células mixtas grandes y hendidas pequeñas. Véase, Gaidono et al, "Lymphomas", en CANCER: PRINCIPLES & PRACTICE OF ONCOLOGY, Vol. 2: 2131-2145 (DeVita et al, eds, 5ª ed 1997). Debe quedar claro para los expertos en la técnica que estos linfomas a menudo tienen nombres diferentes debido a los cambios de los sistemas de clasificación, y que los pacientes que tienen linfomas clasificados bajo nombres diferentes también puede beneficiarse de los regímenes terapéuticos combinados de la presente invención.

[0481] La presente descripción también proporciona un tratamiento preventivo o profiláctico de sujetos que presentan tumores benignos o precancerosos. Más allá de ser un trastorno asociado a DLL3 no se cree que cualquier tipo particular de tumor o trastorno proliferativo deba excluirse del tratamiento usando la presente invención. Sin embargo, el tipo de células tumorales puede ser relevante para el uso de la descripción en combinación con agentes terapéuticos secundarios, particularmente agentes quimioterapéuticos y agentes contra el cáncer dirigidos.

XII. Artículos de fabricación

[0482] También se proporcionan envases y kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes, que comprenden una o más dosis de un modulador de DLL3. En ciertas realizaciones, se proporciona una dosificación unitaria en la que la dosificación unitaria contiene una cantidad predeterminada de una composición que comprende,

por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL3, con o sin uno o más agentes adicionales. Para otras realizaciones, dicha dosificación unitaria se suministra en una jeringa precargada para la inyección de un solo uso. En todavía otras realizaciones, la composición contenida en la dosificación unitaria puede comprender solución salina, sacarosa, o similares; un tampón, tal como fosfato, o similares; y/o puede ser formulada dentro de un intervalo de pH estable y eficaz. Alternativamente, en ciertas realizaciones, la composición puede proporcionarse como un polvo liofilizado que puede reconstituirse tras la adición de un líquido apropiado, por ejemplo, agua estéril. En ciertas realizaciones preferidas, la composición comprende una o más sustancias que inhiben la agregación de proteínas, incluyendo, pero no limitado a, sacarosa y arginina. Cualquier etiqueta en, o asociada con, el recipiente o recipientes indica que la composición incluida se utiliza para diagnosticar o tratar la afección patológica de elección.

[0483] La presente descripción también proporciona kits para la producción de unidades de administración de dosis única o dosis múltiples de un modulador de DLL3 y, opcionalmente, uno o más agentes contra el cáncer. El kit comprende un recipiente y un prospecto en o asociado con el recipiente. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, etc. Los recipientes pueden estar formados de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico y contienen una cantidad farmacéuticamente eficaz de los moduladores descritos en una forma conjugada o no conjugada. En otros ejemplos preferidos, el recipiente o recipientes comprenden un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits contendrán generalmente en un recipiente adecuado una formulación farmacéuticamente aceptable del modulador de DLL3 y, opcionalmente, uno o más agentes contra el cáncer en los mismos o diferentes recipientes. Los kits también pueden contener otras formulaciones farmacéuticamente aceptables, ya sea para el diagnóstico o la terapia combinada. Por ejemplo, además del modulador de DLL3 de la descripción tales kits pueden contener uno cualquiera o más de un conjunto de agentes contra el cáncer, tales como fármacos quimioterapéuticos o radioterapéuticos; agentes antiangiogénicos; agentes antimetastásicos; agentes contra el cáncer dirigidos; agentes citotóxicos; y/u otros agentes contra el cáncer. Tales kits también pueden proporcionar reactivos apropiados para conjugar el modulador de DLL3 con un agente contra el cáncer o agente de diagnóstico (por ejemplo, véase el documento USPN 7.422.739).

[0484] Más específicamente, los kits pueden tener un único recipiente que contiene el modulador de DLL3, con o sin componentes adicionales, o pueden tener distintos recipientes para cada agente deseado. Cuando se proporcionan agentes terapéuticos combinados para la conjugación, puede mezclarse previamente una única solución, ya sea en una combinación equivalente molar, o con un componente en exceso del otro. Alternativamente, el modulador de DLL3 y cualquier agente contra el cáncer opcional del kit se pueden mantener por separado dentro de distintos recipientes antes de la administración a un paciente. Los kits también pueden comprender un segundo/tercer medio de recipiente para contener un tampón aceptable farmacéuticamente estéril u otro diluyente tal como agua bacteriostática para inyección (BWFI), solución salina tamponada con fosfato (PBS), solución de Ringer y solución de dextrosa.

[0485] Cuando los componentes del kit se proporcionan en una o más soluciones líquidas, la solución líquida es preferiblemente una solución acuosa, con una solución acuosa estéril particularmente preferida. Sin embargo, los componentes del kit se pueden proporcionar como un polvo o polvos secos. Cuando los reactivos o componentes se proporcionan como un polvo seco, el polvo puede ser reconstituido mediante la adición de un disolvente adecuado. Se prevé que el disolvente también se pueda proporcionar en otro recipiente.

[0486] Como se ha indicado brevemente anteriormente, los kits pueden contener también un medio por el cual se administra el anticuerpo y cualquiera de los componentes opcionales a un animal o paciente, por ejemplo, una o más agujas o jeringas, o incluso un cuentagotas, pipeta, u otros aparatos de este tipo, de los cuales se puede inyectar o introducir la formulación en el animal o aplicar a un área enferma del cuerpo. Los kits de la presente descripción también incluirán típicamente un medio para contener los viales, o similares, y otro componente en un confinamiento cerrado para la venta comercial, tal como, por ejemplo, recipientes de plástico moldeados por inyección o soplado en los que los viales deseados y otra aparato se colocan y se retienen. Cualquier etiqueta o prospecto indica que la composición de modulador de DLL3 se utiliza para tratar el cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón de célula pequeña.

[0487] En otros ejemplos preferidos, los moduladores de la presente descripción pueden usarse en conjunción con, o comprenden, dispositivos de diagnóstico o terapéuticos útiles en el diagnóstico o tratamiento de trastornos proliferativos. Por ejemplo, en el ejemplo preferido, los compuestos y composiciones de la presente descripción pueden combinarse con ciertos dispositivos o instrumentos de diagnóstico que pueden utilizarse para detectar, controlar, cuantificar o hacer el perfil células o compuestos marcadores implicados en la etiología o manifestación de trastornos proliferativos. Para los ejemplos seleccionados, los compuestos marcadores pueden comprender NSE, CD56, sinaptofisina, cromogranina A, y PGP9.5.

[0488] En los ejemplos particularmente preferidos, los dispositivos pueden usarse para detectar, monitorizar y/o cuantificar las células tumorales circulantes in vivo o in vitro (véase, por ejemplo, WO 2012/0128801).

[0489] En todavía otras realizaciones preferidas, y como se discutió anteriormente, las células tumorales circulantes pueden comprender células madre cancerosas.

XIII. Reactivos de investigación

[0490] Otros ejemplos preferidos de la descripción también explotan las propiedades de los moduladores descritos como un instrumento útil para la identificación, la monitorización, el aislamiento, el seccionamiento o enriquecimiento de poblaciones o subpoblaciones de células iniciadoras del tumor a través de procedimientos, tales como la citometría de flujo, clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), clasificación de células activadas por magnetismo (MACS) o seccionamiento mediado por láser. Los expertos en la técnica entenderán que los moduladores pueden usarse en varias técnicas compatibles para la caracterización y la manipulación de TIC incluidas las células madre cancerosas (por ejemplo, véase USSNs. 12/686.359, 12/669.136 y 12/757.649).

XIV. Varios

[0491] A menos que se defina lo contrario en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados que se entienden habitualmente por los expertos en la técnica. Además, a menos que se requiera de otro modo por el contexto, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos en plural incluirán el singular. Más específicamente, tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a "una proteína" incluye una pluralidad de proteínas; la referencia a "una célula" incluye mezclas de células, y similares. Además, los intervalos que se proporcionan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas incluyen los dos puntos finales y todos los puntos entre los puntos finales. Por lo tanto, un intervalo de 2,0 a 3,0 incluye 2,4, 3,0, y todos los puntos entre 2,0 y 3,0.

[0492] En general, la nomenclatura utilizada en relación con, y las técnicas de, cultivos celular y de tejidos, biología molecular, inmunología, microbiología, genética y química de proteínas y de ácidos nucleicos e hibridación descritos en este documento son bien conocidos y habitualmente utilizados en la técnica. Los procedimientos y técnicas de la presente descripción se realizan generalmente según procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva a menos que se indique lo contrario. Véase, por ejemplo, Abbas et al, Cellular and Molecular Immunology, sexta ed, WB Saunders Company (2010); Sambrook y Russell J. D. Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª ed, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (2000); Ausubel et al, Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, John & Sons, Inc. (2002); Harlow y Lane Using Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, Nueva York (1998); y Coligan et al., Short Protocols in Protein Science, Wiley, John & Sons, Inc. (2003). Las reacciones enzimáticas y técnicas de purificación se realizan según las especificaciones del fabricante, tal como habitualmente se lleva a cabo en la técnica o tal como se describe en el presente documento. La nomenclatura utilizada en relación con, y los procedimientos y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en el presente documento son aquellos bien conocidos y habitualmente utilizados en la técnica. Además, cualquier encabezado de sección usado en este documento es con fines de organización solamente y no debe interpretarse como limitante del objeto descrito.

XV. Referencias de DLL3

[0493]

Apelqvist A et al. (1999). Notch signalling controls pancreatic cell differentiation. Nature. 400:877-81. PMID: 10476967.

Bigas A and Espinosa L (2012). Hematopoietic stem cells: to be or Notch to be. Blood. 2012 PMID: 22308291.

Cabrera CV (1990). Lateral inhibition and cell fate during neurogenesis in Drosophila: the interactions between seute. Notch and Delta. Development. 110:733-42. PMID: 1709404.

Chapman G et al. (2011). Notch inhibition by the ligand DELTA-LIKE 3 defines the mechanism of abnormal vertebral segmentation in spondylocostal dysostosis. Hum Mol Genet. 20:905-16. PMID: 21147753.

Chen H et al. (1997). Conservation of the Drosophila lateral inhibition pathway in human lung cancer: a hairy-related protein (HES-1) directly represses achaete-scute homolog-1 expression. Froc Natl Acad Sci U S A. 94:5355-60. PMID: 9144241.

Cook M et al., (2010). Notch in the development of thyroid C-cells and the treatment of medullary thyroid cancer. Am J Transl Res. 2:119-25. PMID: 20182588.

de la Pompa JL et al (1997). Conservation of the Notch signaling pathway in mammalian neurogenesis. Development. 124:1139-48. PMID: 9102301.

D'Souza B et al. (2010). Canonical and non-canonical Notch ligands. Curr Top Dev Biol. 92:73-129. PMID: 20816393.

Dunwoodie SL (2009). The role of Notch in patterning the human vertebral column. Curr Opin Genet Dev. 19:329-37. PMID:19608404.

Dutta S et al., (2008). Notch signaling regulates endocrine cell specification in the zebrafish anterior pituitary. Dev Biol, 319:248-57. PubMed PMID: 18534570.

Fre S et al. (2005). Notch signals control the fate of Immature progenitor cells in the intestine. Nature. 435:964-8. PMID: 15959516.
Fre S et al. (2009). Notch and Wnt signals cooperatively control cell proliferation and tumorigenesis in the intestine. Proc Natl Acad Sci U S A. 106:6309-14. PMID: 19251639.
Galluzzo P, and Bocchetta M (2011). Notch signaling in lung cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 11:533-40. PMID: 21504320.
Geffers I et al. (2007). Divergent functions and distinct localization of the Notch ligands DLL1 and DILL3 in vivo. J Cell Biol. 178:465-76. PMID: 17664336.
Glittenberg M, et al., (2006). Role of conserved intracellular motifs in Serrate signalling, cis-inhibition and endocytosis. EMBO J. 25:4697-706. PMID: 17006545.
Goldbeter A, and Pourquié O (2008). Modeling the segmentation clock as a network of coupled oscillations in the Notch, Wnt and FGF signaling pathways. J Theor Biol. 252:574-85.PMID: 18308339.
Habener JF et al. (2005). Minireview: transcriptional regulation in pancreatic development. Endocrinology. 146:1025-34. PMID: 15604203.
Harris PJ et al. (2012). Targeting embryonic signaling pathways in cancer therapy. Expert Opin Ther Targets. PMID: 22239436.
Henke RM et al. (2009). Ascl1 and Neurog2 form novel complexes and regulate Delta-like3 (DLL3) expression in the neural tube. Dev Biol 328:529-40. PMID: 19389376.
Hoyne GF, et al. (2011). A cell autonomous role for the Notch ligand Delta-like 3 in ⟨® T-cell development. Immunol Cell Biol. 89:696-705. PMID: 21151194.
Huber K et al., (2002). Development of chromaffin cells depends on MASH1 function. Development. 129:4729-38. PMID: 12361965.
Ito T et al. (2000). Basic helix-loop-helix transcription factors regulate the neuroendocrine differentiation of fetal mouse pulmonary epithelium. Development. 127:3913-21. PMID: 10952889.
Jensen J et al. (2000). Control of endodermal endocrine development by Hes-1. Nat Genet. 24:36-44. PMID: 10615124.
Kageyama R, et al. (2007). Oscillator mechanism of Notch pathway in the segmentation clock. Dev Dyn. 236:1403-9. PMID:17366573.
Kameda Y et al. (2007). Mash1 regulates the development of C cells in mouse thyroid glands. Dev Dyn. 236:262-70. PMID: 17103415.
Klein T, et al. (1997). An intrinsic dominant negative activity of serrate that is modulated during wing development in Drosophila. Dev Biol. 189:123-34. PMID: 9281342.
Klimstra DS, et al. (2010). The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. Pancreas. 39:707-12. PMID: 20664470.
Klöppel G. (2011). Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Endocr Reiat Cancer. 18 Suppl 1:S1-16. PMID: 22005112.
Koch U and Radtke F (2010). Notch signaling in solid tumors. Curr Top Dev Biol. 92:411-55. PMID: 20816403.
Kusumi K et al. (1998). The mouse pudgy mutation disrupts Delta homologue DLL3 and initiation of early somite boundaries. Nat Genet. 19:274-8. PMID: 9662403.
Ladi E et al. (2005). The divergent DSL ligand DLL3 does not activate Notch signaling but cell autonomously attenuates signaling induced by other DSL ligands. J Cell Biol. 170:983-92. PMID:16144902.
Liu J et al. (2010). Notch signaling in the regulation of stem cell self-renewal and differentiation. Curr Top Dev Biol. 92:367-409. PMID: 20816402.
Nagase H et al. (2011). γ-Secretase-regulated signaling pathways, such as notch signaling, mediate the differentiation of hematapoietic stem cells, development of the immune system, and peripheral immune responses. Curr Stem Cell Res Ther. 6:131-41. PMID: 21190540.
Raetzman LT et al. (2004). Developmental regulation of Notch signaling genes in the embryonic pituitary: Prop1 deficiency affects Notch2 expression. Dev Biol. 265:329-40. PMID: 14732396.
Rebay I, et al., (1991). Specific EGF repeats of Notch mediate interactions with Delta and Serrate: implications for Notch as a multifunctional receptor. Cell. 67:687-99. PMID: 1657403.
Sakamoto K et al. (2002). Intracellular cell-autonomous association of Notch and its ligands: a novel mechanism of Notch signal modification. Dev Biol. 241:313-26. PMID: 11784114.
Schonhoff SE et al. (2004). Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. Endocrinology. 145:2639-44. PMID: 15044355.
Shimizu K et al. (1999). Mouse jagged1 physically interacts with notch2 and other notch receptors. Assessment by quantitative methods. J Biol Chem. 274:32961-9. PMID: 10551863.
Shinkai Y et al. (2004). New mutant mouse with skeletal deformities caused by mutation in delta like 3 (DLL3) gene. Exp Anim. 53:129-36. PMID: 15153675.
Schonhoff SE et al. (2004). Minireview: Development and differentiation of gut endocrine cells. Endocrinology. 145:2639-44. PMID: 15044355.
Sprinzak D etal. (2010). Cis-interactions between Notch and Delta generate mutually exclusive signalling states. Nature. 465:86-90. PMID: 20418862.
Sriuranpong V et al. (2002). Notch signaling induces rapid degradation of achaete-scute homolog 1. Mol Cell Biol. 22:3129-39. PMID: 11940670.
Sternberg PW (1988). Lateral inhibition during vulval induction in Caenorhabditis elegans. Nature. 335:551-4. PMID: 3419532.

Wharton KA, et al., (1985). Nucleotide sequence from the neurogenic locus notch implies a gene product that shares homology with proteins containing EGF-like repeats. Cell. 43:567-81. PMID: 3935325.
Yao JC et al. (2008). One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 26:3063-72. PMID: 18565894.
Zarebezan B, Chen H (2010). Signaling mechanisms in neuroendocrine tumors as targets for therapy. Endocrinol Metab Clin North Am. 39:801-10. PMID: 21095546.

XVI. Casos seleccionados de la descripción

[0494] Además de la descripción y los ejemplos del presente documento, la presente descripción se refiere a casos seleccionados expuestas específicamente inmediatamente a continuación.

Casos seleccionados:

[0495]

1. Un modulador de DLL3 aislado.
2. El modulador de DLL3 aislado de 1, en el que el modulador de DLL3 comprende un antagonista de DLL3.
3. El modulador de DLL3 aislado de 1, en el que el modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.
4. El modulador de DLL3 aislado de 3 en el que el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.
5. El modulador de DLL3 aislado de 4, en el que el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos.
6. El modulador de DLL3 aislado de 4, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo neutralizante.
7. El modulador de DLL3 aislado de 4, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo de agotamiento.
8. El modulador de DLL3 aislado de 4, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo de internalización.
9. El modulador de DLL3 aislado de 8, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende además un agente citotóxico.
10. El modulador de DLL3 aislado de 4, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera que tiene tres regiones determinantes de la complementariedad y una región variable de cadena pesada que tiene tres regiones determinantes de complementariedad, en el que las regiones determinantes de la complementariedad de cadena pesada y ligera comprenden al menos una región determinante de la complementariedad establecida en figura 11A y la Figura 11B.
11. El modulador de DLL3 aislado de 4, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, en el que dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácido tal como se exponen en SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32 , SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEC ID NO: 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO : 66, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78 SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162 SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172 . SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEC ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200 y SEQ ID NO: 202 y en el que dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácido que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 21, S EQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 81. SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 1 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121 , SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEC ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID

NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 1 167, SEC ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO : 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201 y SEQ ID NO: 203.

12. Un modulador de DLL3 aislado que comprende una CDR de una cualquiera de las regiones variables de cadena pesada o ligera expuesta en 11.

13. Un modulador de DLL3 aislado que comprende un anticuerpo competitivo en el que dicho anticuerpo competitivo inhibe la unión de un modulador de DLL3 aislado de 10 o 11 a DLL3 en al menos aproximadamente el 40%.

14. Un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada de aminoácidos o una región variable de cadena ligera de aminoácidos de 11.

15. Un vector que comprende el ácido nucleico de 14.

16. El modulador de DLL3 aislado de 1, que comprende una secuencia de aminoácidos como se expone en SEQ ID NO: 3 o un fragmento de la misma.

17. El modulador de DLL3 aislado de 16, en el que el modulador de DLL3 comprende además al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina.

18. El modulador de DLL3 aislado de 1, en el que dicho modulador reduce la frecuencia de células iniciadoras de tumores tras la administración a un sujeto en necesidad del mismo.

19. El modulador de DLL3 aislado de 18, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando análisis citométrico de flujo de marcadores de superficie de células tumorales conocidas por enriquecer células iniciadoras de tumores.

20. El modulador de DLL3 aislado de 18, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando la detección inmunohistoquímica de marcadores de superficie de células tumorales conocidos por enriquecer células iniciadoras de tumores.

21. El modulador de DLL3 aislado de 18, en el que dichas células iniciadoras de tumores comprenden células que perpetúan los tumores.

22. El modulador de DLL3 aislado de 1, que comprende además un agente citotóxico.

23. Una composición farmacéutica que comprende el modulador de DLL3 aislado de 1.

24. La composición farmacéutica de 23, en la que dicho modulador de DLL3 aislado comprende un anticuerpo monoclonal.

25. La composición farmacéutica de 24, en la que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo humanizado.

26. La composición farmacéutica de 25, en la que dicho anticuerpo humanizado comprende un agente citotóxico.

27. La composición farmacéutica de 26, en la que dicho agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina.

28. Un procedimiento de tratamiento de un trastorno asociado aDLL3 que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de DLL3 a un sujeto en necesidad del mismo.

29. El procedimiento de 28, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un antagonista de DLL3.

30. El procedimiento de 28, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

31. El procedimiento de 30, en el que el anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

32. El procedimiento de 31, en el que el anticuerpo monoclonal se selecciona del grupo que consiste en anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos humanos.

33. El procedimiento de 32, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, en el que dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 32, SEC ID NO: 34, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 42, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 46, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO : 50, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 66 , SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78 SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 82, SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 92, SEQ ID NO: 94, SEQ ID NO: 96, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 102, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 106, SEC I D NO: 108, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 112, SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO : 124, SEQ ID NO: 126, SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 132, SEQ ID NO: 134, SEQ ID NO: 136, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 140 , SEQ ID NO: 142, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 152, SEQ ID NO: 154, SEQ ID NO: 156, SEC ID NO: 158, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 162 SEQ ID NO: 164, SEQ ID NO: 166, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 170, SEQ ID NO: 172, SEQ ID NO: 174, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 178, SEQ ID NO: 180, SEQ ID NO: 182, SEQ ID NO: 184, SEQ ID NO: 186, SEQ ID NO: 188, SEQ ID NO: 190, SEQ ID NO: 192, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 196, SEQ ID NO: 198, SEQ ID NO: 200 y SEQ ID NO: 202 y en el que dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 45, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO:

81, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 85, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 95, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO; 105, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125, SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 135, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 175, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197, SEQ ID NO: 199, SEQ ID NO: 201 y SEQ ID NO: 203.

34. El procedimiento de 33, en el que dicho anticuerpo monoclonal es un anticuerpo humanizado.

35. El procedimiento de 31, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo neutralizante.

36. El procedimiento de 31, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo de internalización.

37. El procedimiento de 36, en el que dicha anticuerpo de internalización comprende un agente citotóxico.

38. El procedimiento de 37, en el que dicho agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazepina.

39. El procedimiento de 38, en el que dicho trastorno asociado a DLL3 comprende un trastorno neoplásico.

40. El procedimiento de 39, en el que dicho trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características neuroendocrinas.

41. El procedimiento de 40. en el que dicho tumor que exhibe características neuroendocrinas comprende un tumor neuroendocrino.

42. El procedimiento de 39, en el que dicho trastorno neoplásico comprende un tumor hematológico.

43. El procedimiento de 42, en el que dich tumor hematológico comprende leucemia o linfoma.

44. El procedimiento de 39, en el que el sujeto que sufre dicho trastorno neoplásico muestra tumores que comprenden células iniciadoras del tumor.

45. El procedimiento de la 44, que comprende además la etapa de reducir la frecuencia de células iniciadoras de tumores en dicho sujeto.

46. El procedimiento de 45, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando análisis citométrico de flujo de marcadores de superficie de células tumorales conocidos por enriquecer células iniciadoras de tumores o detección inmunohistoquímica de marcadores de superficie de células tumorales conocidos por enriquecer células iniciadoras de tumores.

47. El procedimiento de 45, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando análisis de dilución limitante in vitro o in vivo.

48. El procedimiento de 47, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando análisis de dilución limitante in vivo que comprende el trasplante de células tumorales humanas in vivo en ratones inmunocomprometidos.

49. El procedimiento de 48, en el que la reducción de la frecuencia determinada utilizando un análisis de dilución limitante in vivo comprende la cuantificación de la frecuencia de células iniciadoras de tumores usando estadísticas de distribución de Poisson.

50. El procedimiento de 47, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando análisis de dilución limitante in vitro que comprende limitar la deposición de dilución de las células tumorales humanas vivas en condiciones de soporte de colonias in vitro.

51. El procedimiento de 50, en el que la reducción de la frecuencia determinada usando análisis de dilución limitante in vitro comprende la cuantificación de la frecuencia de células iniciadoras de tumores usando estadísticas de distribución de Poisson.

52. El procedimiento de la 28, que comprende además la etapa de administrar un agente contra el cáncer.

53. El procedimiento de 28, en el que dicho modulador de DLL3 comprende una o más CDR de una cualquiera de SEQ ID NOS: 20 a 203.

54. El procedimiento de 28, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un modulador de pan-DLL.

55. Un procedimiento para reducir la frecuencia de las células iniciadoras de tumores en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3 a dicho sujeto.

56. El procedimiento de 55, en el que las células iniciadoras de tumores comprenden células que perpetúan los tumores.

57. El procedimiento de 56, en el que dichas células que perpetúan los tumores son células $CD324^+$ o $CD46^+$.

58. El procedimiento de 55, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo.

59. El procedimiento de 58, en el que dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.

60. El procedimiento de 59, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende además un agente citotóxico.

61. El procedimiento de 55, en el que el sujeto padece un trastorno neoplásico seleccionado del grupo que consiste en cáncer adrenal, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas, cáncer de próstata y cáncer de mama.

62. El procedimiento de 55, en el que la frecuencia de células iniciadoras de tumores se reduce en al menos 10%.

63. El procedimiento de 55, en el que la reducción de la frecuencia se determina usando análisis citométrico de flujo de marcadores de superficie de células tumorales conocidos por enriquecer células iniciadoras de tumores o detección inmunohistoquímica de marcadores de superficie de células tumorales conocidos por enriquecer células iniciadoras de tumores.

64. Un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece un tumor hematológico que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3 a dicho sujeto.

65. El procedimiento de 64, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo monoclonal.

66. Un procedimiento de sensibilización de un tumor en un sujeto para el tratamiento con un agente contra el cáncer que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3 a dicho sujeto.
67. El procedimiento de 66, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo.
68. El procedimiento de 66, en el que dicho tumor es un tumor sólido.
69. El procedimiento de 66, en el que dicho agente contra el cáncer comprende un agente quimioterapéutico.
70. El procedimiento de 66, en el que dicho agente contra el cáncer comprende un agente inmunoterapéutico.
71. Un procedimiento de diagnóstico de un trastorno proliferativo en un sujeto en necesidad del mismo que comprende las etapas de:
a. obtener una muestra de tejido de dicho sujeto;
b. poner en contacto la muestra de tejido con al menos un modulador de DLL3; y
c. detectar o cuantificar el modulador de DLL3 asociado con la muestra.
72. El procedimiento de 71, en el que el modulador de DLL3 comprende un anticuerpo monoclonal.
73. El procedimiento de 72, en el que el anticuerpo está operativamente asociado con un informador.
74. Un artículo de fabricación útil para diagnosticar o tratar trastornos asociados a DLL3 que comprende un recipiente que comprende un modulador de DLL3 y materiales de instrucción para el uso de dicho modulador de DLL3 para tratar o diagnosticar el trastorno asociado a DLL3.
75. El artículo de fabricación de 74, en el que dicho modulador de DLL3 es un anticuerpo monoclonal.
76. El artículo de fabricación de 74, caracterizado porque el recipiente comprende una placa legible.
77. Un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece trastorno neoplásico que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de DLL3 de internalización.
78. El procedimiento de 77, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo.
79. El procedimiento de 78, en el que dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
80. El procedimiento de 79, en el que el anticuerpo monoclonal comprende además un agente citotóxico.
81. El procedimiento de la 80, que comprende además la etapa de administrar un agente contra el cáncer.
82. Un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno neoplásico que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un modulador de de DLL3 neutralización.
83. El procedimiento de 82, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo.
84. El procedimiento de 83, en el que dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
85. El procedimiento de 84, en el que dicho anticuerpo monoclonal comprende un anticuerpo humanizado.
86. El procedimiento de 85, en el que dicho anticuerpo humanizado comprende además un agente citotóxico.
87. El procedimiento de 82, en el que el trastorno neoplásico comprende un tumor que exhibe características neuroendocrinas.
88. Un procedimiento de identificar, aislar, seccionar o enriquecer una población de células iniciadoras de tumores que comprende la etapa de poner en contacto dichas células iniciadoras de tumores con un modulador de DLL3.
89. El procedimiento de 88, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo.
90. Un modulador de DLL3 que comprende un anticuerpo humanizado en el que dicho anticuerpo humanizado comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada en el que dicha región variable de cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 204, SEQ ID NO: 206, SEQ ID NO: 208, SEQ ID NO: 210 y SEQ ID NO: 212 y en el que dicha región variable de cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60% de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en secuencias de aminoácidos tal como se exponen en SEQ ID NO: 205, SEQ ID NO: 207, SEQ ID NO: 209, SEQ ID NO: 211 y SEQ ID NO: 213.
91. Un procedimiento de inhibir o prevenir la metástasis en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un modulador de DLL3.
92. El procedimiento de la 91, en el que el sujeto se somete a un procedimiento de reducción de volumen antes o después de la administración del modulador de DLL3.
93. El procedimiento de 92, en el que dicho procedimiento de reducción de volumen comprende la administración de al menos un agente contra el cáncer.
94. Un procedimiento de realización de terapia de mantenimiento en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un modulador de DLL3.
95. El procedimiento de 94, en el que dicho sujeto fue tratado por un trastorno neoplásico antes de la administración del modulador de DLL3.
96. Un procedimiento de agotamiento de células iniciadoras de tumores en un sujeto que padece un trastorno proliferativo que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3.
97. Un procedimiento para diagnosticar, detectar o monitorizar un trastorno asociado a DLL3 in vivo en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar un modulador de DLL3.
98. Un procedimiento para diagnosticar, detectar o monitorizar un trastorno asociado a DLL3 en un sujeto en necesidad del mismo que comprende la etapa de poner en contacto las células tumorales circulantes con un modulador de DLL3.
99. El procedimiento de 98, en el que dicha etapa de contacto se produce in vivo.
100. El procedimiento de 98, en el que dicha etapa de contacto se produce in vitro.
101. Un procedimiento de tratamiento de un tumor que presenta características neuroendocrinas en un paciente en necesidad del mismo que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un modulador de DLL3.
102. El procedimiento de la 101, en el que dicho tumor que exhibe características neuroendocrinas es un tumor

neuroendocrino.

103. A modulador de DLL3 derivado de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste en SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15 , SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16 0.35, SC16.36, SC16.38, SC16.39, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56 , SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16 0.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110 , SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16 0.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139 , SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 y SC16.150.

104. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio EGF1 de DLL3.

105. El modulador de DLL3 de 104, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

106. El modulador de DLL3 de 105, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

107. El modulador de DLL3 de 106, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

108. El modulador de DLL3 de 107, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazopina.

109. El modulador de DLL3 de 108, que comprende además un enlazador.

110. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio EGF2 de DLL3.

111. El modulador de DLL3 de 110, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

112. El modulador de DLL3 de 111, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

113. El modulador de DLL3 de 112, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

114. El modulador de DLL3 de 113, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

115. El modulador de DLL3 de 114 que comprende además un enlazador.

116. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio EGF3 de DLL3.

117. El modulador de DLL3 de 116, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

118. El modulador de DLL3 de 117, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mism, comprende un anticuerpo monoclonal.

119. El modulador de DLL3 de 118, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

120. El modulador de DLL3 de 119, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

121. El modulador de DLL3 de 120, que comprende además un enlazador.

122. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio EGF4 de DLL3.

123. El modulador de DLL3 de 122, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

124. El modulador de DLL3 de 123, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

125. El modulador de DLL3 de 124, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

126. El modulador de DLL3 de 125, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

127. El modulador de DLL3 de 126, que comprende además un enlazador.

128. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio EGF5 de DLL3.

129. El modulador de DLL3 de 128, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

130. El modulador de DLL3 de 129, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

131. El modulador de DLL3 de 130, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

132. El modulador de DLL3 de 131, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

133. El modulador de DLL3 de 132, que comprende además un enlazador.

134. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio EGF6 de DLL3.

135. El modulador de DLL3 de 134, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.

136. El modulador de DLL3 de 135, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

137. El modulador de DLL3 de 136, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

138. El modulador de DLL3 de 137, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

139. El modulador de DLL3 de 138, que comprende además un enlazador.

140. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio de DSL de DLL3.

141. El modulador de DLL3 de 140, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mism.

142. El modulador de DLL3 de 141, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.

143. El modulador de DLL3 de 142, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.

144. El modulador de DLL3 de 143, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.

145. El modulador de DLL3 de 144, que comprende además un enlazador.
146. Un modulador de DLL3 aislado que se une a un epítopo asociado con el dominio N-terminal de DLL3.
147. El modulador de DLL3 de 146, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.
148. El modulador de DLL3 de 147, en el que dicho anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo comprende un anticuerpo monoclonal.
149. El modulador de DLL3 de 148, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un ADC.
150. El modulador de DLL3 de 149, en el que dicho ADC comprende una pirrolobenzodiazepina.
151. El modulador de DLL3 de 150, que comprende además un enlazador.
152. Un modulador de DLL3 aislado que reside en un grupo seleccionado del grupo que consiste de grupo A, grupo B, grupo C, grupo D, grupo E, grupo F, grupo G, grupo H y grupo I.
153. Un modulador de DLL3 aislado que reside en un grupo definido por un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC.16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16. 35, SC16.36, SC16.38, SC16.39, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16. 80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16. 125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16. 148, SC16.149 y SC16.150.
154. Un conjugado de anticuerpo y fármaco de la fórmula:

M-[L-D]n

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
a) M comprende un modulador de DLL3;
b) L comprende un enlazador opcional;
c) D es un agente antiproliferativo; y
d) n es un número entero de a aproximadamente 20.
155. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 154, en el que dicho modulador de DLL3 comprende un anticuerpo o fragmento inmunorreactivo del mismo.
156. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 155, en el que dicho anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal.
157. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 156, en el que dicho anticuerpo se deriva de un anticuerpo seleccionado del grupo que consiste de SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16. 31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.39, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16. 78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16. 123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136, SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 y SC16.150.
158. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 157, en el que dicho anticuerpo es humanizado.
159. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 154, en el que el enlazador comprende un enlazador escindible.
160. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 159, en el que dicho enlazador escindible comprende un enlazador de peptidilo.
161. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 154, en el que dicho agente antiproliferativo comprende un agente citotóxico.
162. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 161, en el que dicho agente citotóxico comprende una pirrolobenzodiazopina.
163. El conjugado de anticuerpo y fármaco de 162, en el que dicha pirrolobenzodiazepina comprende un dímero de pirrolobenzodiazepina.
164. Un modulador de DLL3 que comprende una CDR de una cualquiera de SEQ ID NOS: 20 a 203.
165. El modulador de DLL3 de 164, en el que dicho modulador comprende una pluralidad de CDR de una cualquiera de SEQ ID NOS: 20 a 203.
166. Un modulador anticuerpo de DLL3 que compite por la unión a una proteína DLL3 con un anticuerpo de referencia seleccionado del grupo que consiste en SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16. 11, SC16.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31, SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.39, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16. 52, SC16.55, SC16.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16.67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79, SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16. 108, SC16.109, SC16.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16.121, SC16.122, SC16.123, SC16.124, SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136,

SC16. 137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.1 49 y SC16.150, en el que la unión del modulador anticuerpo de DLL3 a la proteína DLL3 es inhibida en al menos 30%.

167. Un modulador de DLL3 que se une a un epítopo de proteína DLL3 que comprende los aminoácidos Q93, P94, G95, A96 y P97 (SEQ ID NO: 9).

168. Un modulador de DLL3 que se une a un epítopo de proteína DLL3 que comprende los aminoácidos G203, R205 y P206 (SEQ ID NO: 10).

EJEMPLOS

[0496] La presente invención, descrita en general anteriormente, se entenderá más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración y no se pretende que sean limitativos de la presente invención. Los ejemplos no pretenden representar que los experimentos siguientes son todos o los únicos experimentos realizados. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular promedio en peso, la temperatura está enºCentígrados y la presión es la atmosférica o próxima.

Ejemplo 1

Análisis de la expresión de marcadores en tumores seleccionados con características neuroendocrinas

[0497] Los tumores neuroendocrinos (NET) que derivan del sistema endocrino disperso son poco frecuentes, con una incidencia de 2-5 por cada 100.000 personas, pero altamente agresivo. Los tumores neuroendocrinos se producen en la glándula suprarrenal, riñón, tracto genitourinario (vejiga, próstata, ovario, cuello uterino y endometrio), páncreas, tracto gastrointestinal (estómago y colon), tiroides (cáncer medular de tiroides), y carcinoma de pulmón (pulmón de células pequeñas, carcinoma neuroendocrino de células grandes, y carcinoide). Estos tumores pueden secretar varias hormonas incluyendo la serotonina y/o la cromogranina A que pueden causar síntomas debilitantes conocidos como el síndrome carcinoide. Estos tumores se pueden indicar por marcadores inmunohistoquímicos positivos, tales como la enolasa específica de neuronas (NSE, también conocida como enolasa gamma, símbolo de gen = ENO2), CD56/NCAM1, y sinaptofisina. Las quimioterapias tradicionales no han tenido éxito en el tratamiento de los NET, y la mortalidad debida a la diseminación metastásica es un resultado habitual. Desafortunadamente, en la mayoría de los ejemplos la cirugía es el único tratamiento curativo potencial, siempre que se lleve a cabo después de la detección temprana y antes de la metástasis tumoral. En este contexto, se realizó un trabajo para identificar nuevas dianas terapéuticas asociadas con tumores que comprenden características neuroendocrinas.

[0498] Para identificar y caracterizar tales tumores tal como existen en pacientes con cáncer, se desarrolló un banco de tumores de xenoinjerto no tradicional grandes (NTX) y se mantuvo usando técnicas reconocidas en el sector. El banco de tumores de NTX, que comprende un número sustancial de líneas de células tumorales discretas, se propagó en ratones inmunocomprometidos a través de múltiples pasajes de células tumorales heterogéneos obtenidos originalmente de numerosos pacientes con cáncer aquejados por una variedad de tumores sólidos. (Obsérvese que en algunos de los ejemplos y las figuras en el presente documento el número de pasos de la muestra ensayada se indica por p0-p # anexa a la designación de la muestra donde p0 es indicativa de una muestra no pasada obtenida directamente de un tumor del paciente y p # es indicativo del número de veces que el tumor ha pasado a través de un ratón antes de la prueba). La disponibilidad continua de un gran número de líneas de células tumorales NTX discretas de paso temprano que tienen linajes bien definidos facilitan en gran medida la identificación y caracterización de las células purificadas de las líneas celulares. En tal trabajo el uso de líneas celulares de NTX mínimamente pasadas simplifica la experimentación in vivo y proporciona resultados fácilmente verificables. Por otra parte, los tumores de NTX de paso temprano responden a agentes terapéuticos, tales como regímenes de irinotecan (es decir Camptosar®) y cisplatino/etopósido, que proporcionan clínicamente conocimientos pertinentes sobre los mecanismos subyacentes que impulsan el crecimiento del tumor, resistencia a las terapias actuales y la recurrencia del tumor.

[**0499]** A medida que se establecieron las líneas celulares tumorales NTX, su fenotipo se caracterizó de diversas maneras para examinar la expresión génica global. Para identificar qué líneas NTX en el banco podrían ser NET, se generaron perfiles de expresión génica mediante secuenciación del transcriptoma completo y/o el análisis de micromatrices. Específicamente, los datos se examinaron para identificar tumores que expresan altos niveles de genes específicos conocidos que se sabe que son elevados en NET o se utilizan como marcadores histoquímicos de diferenciación neuroendocrina (por ejemplo, ASCL1, NCAM1, CHGA), así como tumores con cambios en los genes de la vía Notch indicativos de supresión de la señalización de Notch (por ejemplo, reducción de los niveles de receptores Notch, y cambios en ligandos y moléculas efectoras).

[**0500]** Más particularmente, al establecer diversas líneas celulares de tumor NTX como se hace habitualmente para los tumores humanos en ratones muy inmunocomprometidos, los tumores se extirparon después de llegar a 800 - 2000 mm^3 y las células se disociaron y se dispersaron en suspensión usando el técnicas de digestión enzimática reconocidas (véase, por ejemplo, USPN 2007/0292414):

[0501] Se agotaron las células murinas de preparaciones de células disociadas a partir de estas líneas NTX y las subpoblaciones de células tumorales humanas se aislaron adicionalmente por clasificación celular activadas por fluorescencia y se lisaron en tampón de lisis RLTplus RNA (Qiagen). Estos lisados se almacenaron a -80ºC hasta su uso. Tras la descongelación, el ARN total se extrajo utilizando un kit de aislamiento RNeasy (Qiagen) siguiendo las instrucciones del proveedor y se cuantificó en un espectrofotómetro Nanodrop (Thermo Scientific) y un Bioanalyzer 2100 (Agilent Technologies) de nuevo usando los protocolos del fabricante y los ajustes del instrumento recomendados. Las preparaciones de ARN totales resultantes eran adecuadas para la secuenciación genética y análisis de expresión génica.

[0502] Se realizó una secuenciación del transcriptoma completo utilizando el sistema de secuenciación de nueva generación SOLiD (secuenciación por ligamiento/detección de oligonucleótidos) 4.5 o SOLiD 5500x1 de la marca Applied Biosystems (ABI) (Life Technologies) en muestras de ARN de líneas NTX. El ADNc se genera a partir de muestras de ARN total utilizando un protocolo de transcriptoma completo (WT) modificado de ABI diseñado para ARn total de baja entrada o el sistema Ovation RNA-Seq Sistema V2® (NuGEN Technologies Inc.). El protocolo WT de baja entrada modificada utiliza 1,0 ng de ARN total para amplificar el ARNm en el extremo que conduce a una fuerte distorsión en 3' de la expresión génica asignada, mientras que el sistema de NuGen permite una amplificación más consistente a lo largo de la transcripción, e incluye amplificación de ambos ARNm y ADNc transcritos no poliadenilados utilizando hexámeros al azar. La biblioteca de ADNc se fragmentó y se añadieron códigos de barras adaptadores para permitir el agrupamiento de las bibliotecas de fragmentos de diferentes muestras.

[0503] Las plataformas de secuenciación de nueva generación ABI SOLiD 4.5 y 5500x1 SOLiD permiten la secuenciación paralela de transcriptomas de múltiples líneas de NTX y poblaciones clasificadas. Una biblioteca de ADNc se construyó a partir de cada muestra de ARN, que se fragmentó y asignó un código de barras. Los códigos de barras de cada biblioteca de fragmentos permiten que múltiples muestras puedan combinarse en concentraciones iguales y analizarse garantizando la especificidad de la muestra. Las muestras se extraen a través de PCR en emulsión usando sistema robótico de microesferas SOLID™ EZ Bead™ de ABI, que garantiza la consistencia de la muestra. La secuenciación de extremos emparejados genera una lectura de 50 bases en la dirección 5' a 3' y una lectura de 25 bases en la dirección de 3' a 5' para cada fragmento clonalmente amplificado en una única microesfera que existe en la combinación. En el caso de la plataforma de 5500x1, para cada conjunto de 8 muestras agrupadas en el procedimiento mencionado anteriormente, las microesferas se depositan uniformemente en 6 hileras de un único canal en un único chip. Esto, en promedio, generará más de 50 millones lecturas de 50 bases y 50 millones de lecturas de 25 bases para cada una de las 8 muestras y genera una representación muy precisa del nivel de transcrito de ARNm en las células tumorales. Los datos generados por la plataforma sólida mapearon 34.609 genes, tal como indica RefSeq versión 47 usando NCBI versión hg19.2 del genoma humano publicado y proporcionaron mediciones verificables de los niveles de ARN en la mayoría de las muestras.

[0504] La plataforma SOLID es capaz de capturar no sólo la expresión, sino los SNPs, eventos de empalme alternativos conocidos y desconocidos, ARN no codificante pequeño, y potencialmente nuevos descubrimientos de exones basados únicamente en la cobertura de la lectura (lecturas mapeadas especialmente para posiciones genómicas no anotadas previamente). Por lo tanto, el uso de esta plataforma de secuenciación de nueva generación acompañada con el análisis de datos registrados y software de visualización permite por lo tanto el descubrimiento de la expresión diferencial del transcrito, así como las diferencias y/o preferencias para las variantes de corte y empalme específicas de transcritos de ARNm expresados. Los datos de secuenciación de la plataforma SOLID están representados nominalmente como un valor de la expresión del transcrito usando las cifras de RPM (lecturas por millón) y RPKM (lecturas por kilobase por millón), lo que permite el análisis básico de la expresión diferencial según la práctica estándar.

[**0505**] La secuenciación del transcriptoma completo de cuatro tumores (LU73, LU64, LU86 y LU95) debidos al carcinoma de pulmón de célula pequeña (SCLC), un tumor ovárico (OV26) y un carcinoma de neuroendocrino de células grandes (LCNEC; LU37) dio como resultado la determinación de los patrones de expresión génica que se encuentran habitualmente en NET (Figura 4A). Más específicamente, estos tumores presentaron una alta expresión de varios marcadores de NET (ASCL1, NCAM1, CHGA), así como niveles reducidos de receptores Notch y moléculas efectoras (por ejemplo, HES1, HEY1) y elevación de expresión de marcadores de supresión de Notch (por ejemplo, DLL3 y HBS6). En cambio, 4 muestras de pulmón normal, tres tumores debido a adenocarcinoma de pulmón (LU137, LU146 y LU153), y 3 carcinomas de pulmón de células escamosas (LU49, LU70 y LU76) todos tienen expresión de diversos receptores Notch y moléculas efectoras, y no muestran una elevada expresión de supresores de Notch, tales como HES6 y DLL3.

[**0506**] Después de identificar qué NTX en el banco de tumor son NET, cada uno se analizó utilizando los datos de secuenciación del transcriptoma completo para encontrar posibles dianas terapéuticas reguladas por ascenso en NET, en comparación con los no NET (incluyendo LU_SCC, LU_Ad y pulmón normal). Se detectó una alta expresión de DLL3 en tumores NTX NET incluyendo SCLC, LCNEC, y OV26, en comparación a la baja o inexistente expresión en pulmón normal, ovario normal, otra OV NTX, LU_Ad y LU_SCC NTX (Figura 4B). La alta expresión de DLL3 en NET en relación con una variedad de tipos de tejidos normales fue de gran interés, ya que DLL3 es un supresor conocido de la señalización de Notch. Debido a esto, y en vista de los datos generados, se seleccionó DLL3 para su posterior análisis como una diana potencial inmunoterapéutica.

[0507] Con el descubrimiento de que DLL3 puede llegar a ser una diana viable para la modulación y el tratamiento de ciertos trastornos proliferativos, se llevó a cabo un trabajo para determinar el patrón de expresión y los niveles de las variantes de DLL3. Como se discutió anteriormente, existen dos variantes de empalme conocidas de DLL3 que codifican proteínas que difieren sólo en que la isoforma 1 tiene una C-terminal extendido intracelular (Figura 1E). Más específicamente la isoforma 2 es una proteína de 587 aminoácidos (figura 1D; SEQ ID NO: 4.) codificada por la variante de ARNm 2 (figura 1B; SEQ ID NO: 2), que contiene los exones 8a y 8c, mientras la isoforma 1 es una proteína de 618 aminoácidos (figura 1C; SEQ ID NO: 3) codificada por la variante de ARNm I (figura 1A; SEQ ID NO: 1), que contiene el exón 8b. Un diagrama esquemático que ilustra el dominio extracelular (ECD) idéntico de la isoforma 1 y la isoforma 2 se presenta en la Figura 1F.

[0508] De nuevo, usando los datos de transcriptoma completo obtenidos como se describió anteriormente, se examinaron tumores NET seleccionados para determinar los patrones de expresión de los exones mencionados anteriormente, que, por extensión, proporciona la relación de expresión de las dos isoformas. Como se muestra en la Figura 5 se encontró que mientras que la relación de expresión particular entre las dos isoformas puede variar algo, la expresión de la isoforma 1 fue predominante en cada tumor. En este respecto, es importante señalar que, como se describió anteriormente, la expresión de DLL3 acumulativa (ambas isoformas) en cada uno de los tumores ensayados fue elevada con respecto a los tejidos normales. En consecuencia, mientras que relaciones de isoformas pueden ser indicativas de ciertos tipos de tumores y relevante para la selección del modulador genotípico, no es tan crítica con respecto a las estrategias de modulador fenotípicos. Es decir, dado que la región ECD de ambas isoformas de DLL3 es idéntica, se espera que un modulador fenotípica de la presente descripción dirigido a la región ECD (por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL3) reaccione con cualquiera de las isoformas. Por lo tanto, la expresión absoluta de los niveles de ECD de DLL3 (independientemente de la isoforma) que es factor determinante en cuanto a la eficacia de tales estrategias.

Ejemplo 2

Análisis de micromatrices y por RT-PCR de la expresión génica en tumores NTX seleccionados con características neuroendocrinas

[0509] En un esfuerzo por identificar NET adicionales en el banco NTX mencionado anteriormente, más allá de aquellos para los cuales existían datos de transcriptoma completo obtenidos por SOLID, se exmainó un conjunto más amplio de líneas NTX usando el análisis de micromatrices. Específicamente, se analizaron 2-6 μg de muestras de ARN total derivadas de tumores enteros en 46 líneas NTX o de 2 tejidos normales usando una plataforma de micromatrices OneArray® (Phalanx Biotech Group), que contiene 29187 sondas diseñadas contra 19.380 genes en el genoma humano. Más específicamente, se obtuvieron muestras de ARN (como se describe en el Ejemplo 1) a partir de tumores NTX enteros derivados cuarenta y seis pacientes que comprenden cáncer colorrectal (CR), melanoma (SK), riñón (KD), pulmón (LU), de ovario (OV), endometrial (EM), mama (BR), el hígado (LIV), o de páncreas (PA) cánceres. Se utilizaron tejidos colorectales normales (NormCR) y de páncreas normal (NormPA) como controles. Todavía más específicamente, los tumores de pulmón se subclasificaron como los cánceres de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer de células escamosas (SCC), o carcinoma neuroendocrino de células pequeñas (LCNEC). Las muestras de ARN se analizaron por triplicado usando los protocolos del fabricante y se analizaron los datos resultantes utilizando prácticas estándar de la industria para normalizar y transformar los valores de intensidad medidos obtenidos para el gen en cuestión en cada muestra. Se utilizó un algoritmo de agrupamiento jerárquico no sesgado de Pearson Spearman en el conjunto de paquetes de R/BioConductor denominado hclust.2 para crear un dendrograma de micromatrices estándar para estas 48 muestras. Como se conoce en la técnica R/BioConductor es un lenguaje de programación estadístico de código abierto ampliamente utilizado en el mundo académico, las finanzas y la industria farmacéutica para el análisis de datos. En general, los tumores se organizaron y agruparon sobre la base de patrones de expresión génica, la intensidad de la expresión, etc.

[0510] Como se muestra en la Figura 6A, el dendrograma derivado de las 48 muestras y para todos los 19380 genes, agrupó líneas NTX juntas en función de su tipo de turmo o tejido de origen. Varios tumores típicamente asociados con fenotipos neuroendocrinos se agruparon juntos en la rama indicada por (1); éstos incluyen los cánceres de piel, numerosos cánceres de pulmón y otros NET. Curiosamente, una subrama, indicada por (2), mostró que dos cánceres de pulmón de células grandes con características neuroendocrinas (LU50.LCNEC y LU37.LCNEC) y un cáncer de pulmón de células pequeñas (LU102.SCLC) se agruparon con un tumor de ovario (OV26) y riñón (KD66) (grupo C) lo que sugiere que estos últimos tumores también poseen fenotipos neuroendocrinos. Por otra parte, la Figura 6A muestra el grupo D que consta de 3 tumores SCLC adicionales, y a su derecha un pequeño grupo que contiene un SCLC NTX adicional (LU100) y un tumor endometrial neuroendocrino (EM6), cabe esperar que todos posean algunas características neuroendocrinas como se entiende generalmente de la literatura y la experiencia patológica en la clínica. El hecho de que el grupo G, compuesto de carcinomas de células escamosas del pulmón, se pueda encontrar en una rama completamente diferente del dendrograma de la Figura 6A indica que la agrupación no depende exclusivamente del órgano de origen para el tumor.

[0511] Una inspección más exhaustiva de una colección de marcadores de genes asociados con NET (Figura 6B) muestra que están fuertemente expresados en tumores que comprenden los grupos C y D, mientras que se

expresan mínimamente en los tumores en el grupo G (carcinoma de células escamosas de pulmón), lo que sugiere que los grupos C y D representan NET o tumores con un fenotipo neuroendocrino. Más específicamente, los NET de grupo C expresan altamente ASCL1, CALCA, CHGA, SST y NKX2-1, mientras que los NET del grupo D expresan altamente CHGA, ENO2 y NCAM1, y la expresión de estos genes de fenotipo neuroendocrino es en parte responsable de la agrupación de estos tumores. Una característica interesante es la fuerte expresión de KIT en el grupo D, un gen cuya asociación con tumores neuroendocrinos ha sido descrita ocasionalmente, pero claramente relacionado con la oncogénesis en otros contextos. Esto está en contraste con los tumores SCC en el grupo G que carecen de expresión fuerte de cualquiera de estos genes (Figura 6B).

[0512] Con respecto a la señalización de Notch, los tumores en el grupo C muestran un fenotipo compatible con una reducción de la señalización de Notch: una falta de expresión de cualquier receptor Notch, una relativa falta de expresión JAG1 y HES1, y fuertes niveles de expresión ASCL1 (Figura 6C). Curiosamente, el grupo D muestra alta expresión de HES6, un factor de transcripción que puede apoyar la actividad ASCL1 antagonizando la actividad HES1 a través de la formación de heterodímeros. Más importante, estos datos de micromatrices muestran altos niveles de transcripción de DLL3 en tumores en los grupos C y D (en relación al grupo G), lo que sugiere que en estos tipos de tumores, DLL3 ofrece una atractiva diana terapéutica para el tratamiento de los NET.

[0513] En vista de los resultados anteriormente mencionados, la expresión de ARNm de HES6 se examinó de varias líneas de NTX y tejidos normales utilizando un equipo Applied Biosystems 7900HT (Life Technologies) para llevar a cabo RT-PCR cuantitativa en tiempo real Taqman (qRT-PCR) según los protocolos del fabricante. Se aisló el ARN como se describió anteriormente y se comprobó para garantizar que la calidad era adecuada para el análisis de la expresión génica. Se compró ARN de tejidos normales (Agilent Technologies y Life Technologies). Se utilizaron 200 ng de ARN para la síntesis de ADNc usando el kit de archivo de ADNc (Life Technologies). Se utilizó cDNA para el análisis de qRT-PCR en matrices Taqman de baja densidad (TLDA; Life Technologies) que contenía el ensayo Taqman de HES6 para medir los niveles de ARNm de HES6.

[0514] Los niveles de ARNm de HES6 se muestran para cada línea NTX o muestra de tejido normal (solo un punto en el gráfico) después de la normalización con los controles endógenos. Los valores normalizados se representaron gráficamente con respecto al promedio de expresión en los tejidos normales de interés para la toxicidad (NormTox). Esta técnica permitió la rápida identificación y caracterización de una variedad de tumores que tienen características neuroendocrinas a partir del banco de tumores NTX través de la medición de HBS6 y otros marcadores relevantes. La Figura 6D ilustra la sobreexpresión general de HBS6 en los tumores con características neuroendocrinas (por ejemplo, LU-SCLC, LU-LCNEC) en comparación con los tejidos normales, tumores de mama, colon, hígado y otros tumores seleccionados. Significativamente estos datos de micromatrices y qPCR muestran que al menos algunos tumores de endometrio, riñón y ovario pueden exhibir características de tumor neuroendocrino (Figuras 6A y 6D).

Ejemplo 3

Análisis por RT-PCR de DLL3 en los tumores con características neuroendocrinas

[**0515**] Para confirmar los datos micromatriciales y de SOLID generados y extender el análisis para muestras adicionales de NTX, se analizó la expresión de ARNm de DLL3 por qRT-PCR usando muestras de ARN de las diferentes líneas de NTX, biopsias primarias y tejidos normales. El análisis se realizó otra vez utilizando un equipo Applied Biosystems 7900HT (Life Technologies) sustancialmente como se describe inmediatamente más arriba, pero optimizado para la detección de DLL3. La expresión de DLL3 se muestra en relación con el promedio de expresión en tejidos normales y se normalizó para la expresión del gen endógeno de control ALAS 1. Como se ve en la Figura 7, el análisis por qRT-PCR de la expresión génica mostró que ARNm de DLL3 se eleva más de 10.000.000 veces en poblaciones NET frente a tejidos normales. En este ejemplo los tumores de la muestra incluyen las líneas SCLC NTX adicionales más allá de las ensayadas anteriormente, así como un número de muestras de ARN derivadas de biopsias primarias (P0). Tomados en conjunto estos datos demuestran que la expresión génica de DLL3 está regulada positivamente de manera espectacular en los tumores que exhiben características neuroendocrinas y, dado que el mismo patrón se observa en las muestras de biopsia primarios, la regulación por incremento observada no es una consecuencia del crecimiento tumores humanos en ratones.

[0516] Además, están también representados en la Figura 7 tres subtipos de NSCLC definidos por patología clínica: LU25 es un carcinoma de pulmón de células fusiformes, LU50 es un carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC), y LU85 es un carcinoma de células escamosas (SCC). La expresión más alta de DLL3 se observó en el tumor LU50 de LCNEC, aunque niveles elevados también se observaron en los tumores de células fusiformes y SCC. KDY66 y OV26, un tumor de riñón y de ovario, respectivamente, se agruparon en la micromatriz con tumores SCLC y LCNEC (Figura 6A), lo que sugiere que comprenden tumores que exhiben características neuroendocrinas (es decir, NET o pNET). Tal conclusión es corroborada por los altos niveles de ARNm de DLL3 observados en ambas muestras tumorales (Figura 7). Aunque todos los tumores muestran una regulación por incremento sorprendente de ARnm de DLL3 en relación con los tejidos normales (Figura. 7), la comparación de tumores que se encuentran tanto en las figuras 6A y 7 muestra que las diferencias sutiles en la expresión de ARnm de DLL3 medida en la Figura 7 corresponde a la agrupación diferencial en la Figura 6A; por ejemplo, el grupo C contiene KD66,

LU50, OV26 y LU102, que están en el extremo más alto de expresión de DLL3 como se muestra en la figura 7, mientras que LU85 y LU100, cada uno de los cuales se agrupan lejos de los grupos C y D en la Figura 6A, se encuentran entre el extremo inferior de la expresión de DLL3 para las muestras tumorales medidas. Los tumores de cáncer de pulmón de células pequeñas en el grupo D en la Figura 6A (por ejemplo, LU86, LU64 y LU95) muestran niveles intermedios de la expresión de ARNmde DLL3 y pueden muy bien ser susceptibles de tratamiento con los moduladores de la presente descripción.

Ejemplo 4

Expresión de ARNm de DLL3 y proteína en varias muestras de tumor

[**0517]** Para extender el análisis de la expresión DLL3 a una gama más amplia de muestras de tumor, se realizó una qRT-PCR Taqman sustancialmente como se describe en los ejemplos anteriores en una matriz de 384 pocillos TissueScan™ qPCR (Origene Technologies). Esta matriz permite la comparación de la expresión génica a través de 18 tipos de tumores sólidos diferentes, con múltiples muestras derivadas de pacientes para cada tipo de tumor y de tejido adyacente normal.

[0518] A este respecto, las Figuras 8A y 8B muestran los niveles de expresión génica relativos y absolutos, respectivamente, de DLL3 en muestras de tumores enteros (puntos grises) o de tejido normal adyacente (NAT; puntos blancos) de pacientes con uno de las dieciocho tipos de tumores sólidos diferentes. Los datos se normalizaron en la Figura 8A contra la expresión génica media en NAT para cada tipo de tumor analizado. Las muestras en las que no se detectó DLL3 se les asignó un valor de Ct de 50, que representa el último ciclo de la amplificación en el protocolo experimental. Cada punto representa una muestra de tejido único, con el valor de la media geométrica representada como una línea de color negro. Utilizando esta matriz de Origene TissueScan, la sobreexpresión de DLL3 se observó en un subconjunto de cánceres adrenal, mama, cervical, endometrial, de pulmón, de ovario, de páncreas, de tiroides y de vejiga, muchos de los cuales pueden representar NET o tumores con fenotipos neuroendocrinos pobremente diferenciados. Un subconjunto de tumores de pulmón mostró la mayor sobreexpresión de DLL3. La expresión más alta se observó en 2 tumores LCNEC en la matriz. Como se muestra por la expresión absoluta de genes en la Figura 8B, el testículo normal es el único tejido normal con alta expresión de DLL3. Esto sugiere que la expresión de DLL3 en NET y otras células tumorigénicas podría desempeñar un papel en la tumorigénesis y/o la progresión del tumor en una amplia variedad de tumores.

[0519] Teniendo en cuenta los elevados niveles de transcripción de DLL3 asociados con varios tumores, se realizó un trabajo para demostrar un incremento correspondiente en la expresión de la proteína DLL3 en NET en relación con otros tumores. Con este fin se ha desarrollado un ELISA sándwich para DLL3 utilizando la plataforma de descubrimiento MSD (Meso Scala Discovery, LLC) para detectar y cuantificar la expresión de DLL3 en muestras de tumores NTX seleccionados. Brevemente, las muestras tumorales NTX se lisaron y se cuantificó la concentración de proteína total, así como la concentración de proteína DLL3, en los lisados utilizando detección de electroquimioluminiscencia basada en ELISA sándwich. Más específicamente, las concentraciones de DLL3 de las muestras se interpolan a partir de los valores de electroquimioluminiscencia utilizando una curva estándar generada a partir de proteína recombinante purificada y se expresan en la Figura 8C como nanogramos de DLL3 por miligramo de proteína total.

[0520] Más específicamente, los tumores NTX fueron extirpados de los ratones y se congelaron rápidamente en hielo seco/etanol. Se añadió tampón para la extracción de proteínas (Biochain Institute, Inc.) a las piezas tumorales descongeladas y los tumores se pulverizaron utilizando un sistema lisador de tejidos (Qiagen). Los lisados se aclararon por centrifugación (20.000 g, 20 minutos, 4ºC) y la proteína se cuantificó utilizando ácido bicinconínico (BCA). Los lisados proteicos se almacenaron a -80ºC hasta el ensayo.

[0521] Se recubrieron placas estándar de MSD (Meso Scale Discovery, LLC) durante la noche a 4ºC con 30 µl de anticuerpo SC16.S4 (obtenido tal como se expone en el Ejemplo 7 más abajo) en 2 µg/ml en PBS. Las placas se lavaron en PBST y se bloquearon en 150 ul de solución de bloqueador A de MSD al 3% durante 1 hora. Las placas se lavaron de nuevo con PBST. Se conjugaron 25 µl del anticuerpo SC16.4 (obtenido tal como se expone en el Ejemplo 7 a continuación) con el sulfomarcador MSD y se añadieron a las placas lavadas en 0,5 µg/ml en bloqueador A de MSD al 1%. También se añadieron 25 uL de lisado diluido en serie en bloqueador A de MSD al 1% que contenía un 10% de tampón de extracción de proteínas a los pocillos y se incubaron durante 2 horas. Las placas se lavaron en PBST. Se diluyó tampón de lectura T de MSd con surfactante hasta 1X en agua y se añadieron 150 uL a cada pocillo. Las placas se leyeron en un lector Sector Imager 2400 de MSD usando un programa de análisis de software integrado para derivar concentraciones DLL3 en muestras NTX a través de interpolación. Los valores se dividieron por la concentración total de proteína para obtener nanogramos de DLL3 por miligramo de proteína total en el lisado. Las concentraciones resultantes se exponen en la Figura 8C en la que cada punto representa las concentraciones derivadas de una sola línea de tumor NTX. Aunque cada punto se deriva de una única línea NTX, en la mayoría de ejemplos múltiples se ensayaron muestras biológicas de la misma línea NTX y los valores se promediaron para proporcionar el dato puntual.

[0522] En cualquier caso, la Figura 8C muestra que la expresión más alta de DLL3 se encontró en SCLC, LCNEC,

así como otros tumores neuroendocrinos, incluyendo muestras de riñón seleccionados y un solo tumor de ovario. Figura 8C también demuestra que ciertas líneas NTX de melanoma exhiben una elevada expresión de proteínas DLL3 que es particularmente interesante, ya que que estas líneas NTX también se agruparon cerca de líneas NET NTX en el análisis de micromarices realizada en el Ejemplo 4 (Figura 6A).

[0523] Estos datos, combinados con los datos de la transcripción para la expresión de DLL3 establecidos anteriormente, refuerza fuertemente la teoría de que los determinantes de DLL3 proporcionan dianas atractivas para la intervención terapéutica.

Ejemplo 5

Expresión de los receptores Notch y ligandos de tipo delta en la superficie celular de líneas tumorales NTX seleccionadas

[0524] Para ampliar aún más las observaciones de los Ejemplos 1 y 2 anteriores, las células aisladas a partir de varios tumores NTX de los grupos C y D (KDY66, OV26, LU64; figura 6A), así como un tumor SCLC del que se determinó una alta expresión de DLL3 por secuenciación SOLID o qRT-PCR (LU73, las figuras 4 y 7), se analizaron mediante citometría de flujo para la determinación de los niveles de expresión de la proteína para varios receptores Notch y otros miembros de la familia DLL. Generalmente, los datos de expresión de proteínas basados en citometría de flujo se generaron usando un FACSCanto II (BD Biosciences) según las instrucciones del fabricante. Los datos en la figura 9 muestran las células tumorales individuales que se muestran como gráficos de histograma, en los que la tinción de fondo de anticuerpos de control de isotipo se muestra en gris en histogramas y la expresión de la proteína de interés, como se determina utilizando anticuerpos disponibles comercialmente, se muestra por la línea negra gruesa.

[0525] Como puede verse gráficamente en la Figura 9, poca o ninguna expresión de cualquiera de los receptores Notch (por ejemplo, NOTCH1-4) se observó en ninguno de estos tumores, como se determina en relación con la fluorescencia menos uno (FMO) de células teñidas con control de isotipo. Esto se indica gráficamente por los histogramas, así como numéricamente en las intensidades de fluorescencia media (MFI) presentadas para cada medición. Del mismo modo, dos cánceres de pulmón derivados de células NTX no mostraron expresión de cualquiera de DLL1 o DLL4. La expresión leve de DLL4 solo (OV26) o DLL1 y DLL4 (KDY66) se pudo observar para dos de los tumores. En general, estas observaciones confirman los resultados obtenidos y presentados en los Ejemplos 1 y 2 anteriores, de que estos tipos de tumores muestran poca o ninguna expresión de componentes de la ruta de señalización Notch, en consonancia con la pérdida de la señalización de Notch en NET o tumores pobremente diferenciados con fenotipos neuroendocrinos.

Ejemplo 6

Generación de moduladores anti-DLL3

[0526] Los moduladores de DLL3 en forma de anticuerpos murinos se produjeron según las enseñanzas en el presente documento a través de la inoculación con DLL3-Fc recombinante humano o con DLL3-His humano (cada uno que comprende el ECD maduro de DLL3 expuesto en la figura 1C; SEQ ID NO: 3) en dos rondas de inmunización separadas. A este respecto, tres cepas de ratones (Balb/c, CD-1 y FVB) se inocularon con DLL3 recombinante humano para proporcionar hibridomas que secretaban moduladores de anticuerpo monoclonal murino de alta afinidad.

[0527] La construcción de fusión hDLL3-Fc se obtuvo a partir Adipogen Internacional (Catálogo No. AG-40A-0113) donde había sido purificado a partir del sobrenadante de células HEK 293 que sobreexpresaban DLL3-Fc, tal como se describe en la hoja de datos del producto del fabricante. La proteína recombinante hDLL3-His se purificó de los sobrenadantes de células CHO-K1 modificadas genéticamente para sobreexpresar hDLL3-His. 10 μg de inmunógeno hDLL3-Fc o hDLL3-His se emulsionaron con un volumen igual de TITERMAX® Gold (CytRx Corporation) o adyuvante de alumbre y se utilizaron para la inmunización de cada ratón. Las emulsiones resultantes se inyectaron a continuación en tres ratones hembra (1 cada uno: Balblc, CD-1 y FVB) a través de la almohadilla plantar.

[0528] Los ensayos de ELISA en fase sólida se utilizaron para cribar los sueros de ratón para detectar anticuerpos IgG de ratón específico para DLL3 humano. Una señal positiva por encima del fondo era indicativo de anticuerpos específicos para DLL3. Brevemente, se recubrieron placas de 96 pocillos (VWR International, Cat. # 610744) con DLL3-His recombinante a 0,5 μg/ml en tampón de recubrimiento ELISA durante la noche. Después de lavar con PBS que contenía 0,02% (v/v) de Tween 20, los pocillos se bloquearon con 3% (p/v) de BSA en PBS, 200 μL/pocillo durante 1 hora a temperatura ambiente (TA). El suero de ratón se tituló (1:100, 1:200, 1:400, y 1:800) y se añadió a las placas recubiertas DLL3 a 50 μL/pocillo y se incubaron a TA durante 1 hora. Las placas se lavaron y después se incubaron con 50 μL/pocillo de anticuerpos anti-IgG de ratón producidos en cabra marcados con HRP diluidos 1:10000 en un 3% de BSA-PBS o 2% de FCS en PBS durante 1 hora a TA. De nuevo se lavaron las placas y se

añadieron 40 µL/pocillo de una solución de sustrato TMB (Thermo Scientific 34028) durante 15 minutos a TA. Después de revelar, se añadió un volumen igual de H_2SO_4 2N para detener el revelado de sustrato y las placas se analizaron con espectrofotómetro a DO 450.

[**0529]** Los ratones inmunizados sero-positivos fueron sacrificados y los ganglios linfáticos de drenaje (popliteales e inguinales, y ilíaca mediales si están inflamados) se diseccionaron y se utilizaron como fuente de células productoras de anticuerpos. Una suspensión de un único tipo de células B (228,9 x 10^6 células) se fusionó con células de mieloma P3X63Ag8.653 no secretoras (ATCC # CRL-1580) en una proporción de 1:1 por electrofusión. La electrofusión se realizó usando el sistema de BTX Hybrimmune™, (BTX Harvard Apparatus) según las instrucciones del fabricante. Después del procedimiento de fusión, las células se resuspendieron en medio de selección de hibridoma suplementado con azaserina (Sigma # A9666), medio DMEM alto en glucosa con piruvato de sodio (Cellgro cat # 15-017-CM) que contiene 15% de suero fetal Clone I (Hyclone), 10% de BM Condimed (Roche Applied Sciences), 4 mM de L-glutamina, 100 UI de penicilina-estreptomicina y 50 µM de 2-mercaptoetanol y después se sembraron en tres matraces T225 en 90 ml de medio de selección por matraz. Los matraces se colocaron a continuación en un incubador humidificado con 37ºC que contiene 5% de CO_2 y 95% de aire durante 6-7 días.

[0530] Después de seis a siete días de crecimiento, la biblioteca que consta de las células cultivadas a granel en elos T225 se colocaron en placas a 1 célula por pocillo en placas de 96 pocillos Flacon de fondo en U utilizando el clasificador de células Aria I. Los hibridomas seleccionados se hicieron crecer en 200 µL de medio de cultivo que contiene 15% de suero fetal Clone I (Hyclone), 10% de BM-Condimed (Roche Applied Sciences), piruvato de sodio 1 mM, 4 mM de L-glutamina, 100 UI de penicilina-estreptamicina, 50 µM de 2-mercaptoetanol, y 100 µM de hipoxantina. Las posibles células de la biblioteca de hibridoma sin usar restantes se congelaron para futuras pruebas de la biblioteca. Después de diez a once días de crecimiento, los sobrenadantes de cada pocillo de las células cultivadas en placas se analizaron para anticuerpos reactivos con DLL3 mediante ensayos ELISA y FACS.

[0531] Para el cribado por ELISA se rcubrieron placas de 96 pocillos con DLL3 humana desnaturalizada o lisados celulares de células 293 que sobreexpresan DLL3 humano (obtenido como se discute más adelante), en tampón de carbonato de sodio durante la noche a 4ºC. Las placas se lavaron y se bloquearon con 3% de BSA en PBS/Tween durante una hora a 37ºC y se usaron inmediatamente o se mantuvieron a 4ºC. Los sobrenadantes de hibridoma no diluidos se incubaron en las placas durante una hora a TA. Las placas se lavaron y se sondaron con anticuerpo anti-IgG de ratón producido en cabra marcado con HRP diluido con un factor de 1:10000 en 3% de BSA-PBS durante una hora a TA. Las placas se incubaron a continuación con solución de sustrato como se describe anteriormente y se leyó a DO 450. Los pocillos que contenían inmunoglobulina que se unía preferiblemente a DLL3 humano, como se determina por una señal por encima del fondo, se transfirieron y se expandieron.

[0532] Los pocillos con hibridomas positivos del cltivo que secretaban inmunoglobulina murina también se cribaron para detectar la especificidad para DLL3 humana y la reactividad cruzada con DLL3 murina, de rata y cynomolgus utilizando un ensayo basado en citometria de flujo con células 293 modificadas genéticamente para que sobreexpresen proteínas DLL3 humanas (h293-hDLL3), cynomolgus (h293-cDLL3), rata (h293-rDLL3) o murino (h293-mDLL3). Las células h293-hDLL3 se crearon mediante la transducción de células 293T utilizando un lentivirus generado a partir de un vector lentiviral bicistrónico comercial (Open Biosystems) que expresa tanto hDLL3 como un marcador GFP. Las células h293-mDLL3 se crearon por transducción de células 293T utilizando un vector lentiviral bicistrónico que expresaba tanto mDLL3 como un marcador RFP, construido como se indica a continuación. Un fragmento de ADN (figura 10A; SEQ ID NO: 5) que codifica la proteína DLL3 murina madura (figura 10B; SEQ ID NO: 6) se obtuvo mediante amplificación por PCR a partir de una construcción de DLL3 murino comercial (Origene) y se subclonó en dirección 3' con respecto a una secuencia de péptido señal de IgG K previamente modificada en dirección 5' respecto al sitio de clonación múltiple de Pcdh-EF1-MCS-IRES-RFP (Biosciences sistema) usando técnicas de clonación molecular convencionales. Del mismo modo, se crearon células h293-rDLL3 por transducción de células 293T utilizando un vector lentiviral bicistrónico que expresaba tanto DLL3 de rata como un marcador GFP, construido por clonación de un fragmento de ADN sintético (GENEWIZ) que comprende una secuencia de codones optimizados que codifica la proteína DLL3 madura de rata (acceso NP_446118.1, los residuos 25 a 589) en dirección 3' de una secuencia de péptido señal IgK previamente modificada en dirección 5' respecto al sitio de clonación múltiple de Pcdh-EF1-MCS-IRES-GFP (Sistema Biosciences) usando técnicas de clonación molecular convencionales. Finalmente, se dedujo la secuencia de DDL3 de cynomolgus (por ejemplo, Macaca fascicularis) (cDLL3) utilizando la secuencia DLL3 humano en BLAST frente a cóntigos aleatorios del genoma completo de Macaca fascicularis de acceso público y ensamblando las secuencias exónicas del gen cinomólogo con la suposición de que la estructura exóncia se mantiene en el gen entre especies. Se utilizaron la amplificación por PCR y la secuenciación directa de los exones individualkes 2-7 del ADN genómico cinomólogo (Zyagen) para confirmar que la secuencia deducida era correcta en toda la región ECD de la proteína. La secuencia de ADN de cDLL3 (Figura 10C; SEQ ID NO: 7.), que codifica la proteína cDLL3 (Fig.10D; SEQ ID NO: 8.), se fabricó sintéticamente (GENEWIZ) y se subclonó en dirección 3' con respecto a una secuencia de péptido señal de IgG K modificada previamente en dirección 5' respecto al sitio de clonación múltiple de Pcdh-EF1-MCS-IRES-GFP (Sistema Biosciences) usando técnicas de clonación molecular convencionales. La transducción de células 293T con este vector produjo las células h293-cDLL3.

[0533] Para los ensayos de citometría de flujo, se incubaron 50x10^4 células h293 transducidas, respectivamente, con

DLL3 humano, cynomolgus, de rata o murino durante 30 minutos con 25-100 µl de sobrenadante de hibridomas. Las células se lavaron con PBS, FCS al 2%, dos veces y luego se incubaron con 50 µL de un fragmento Fc de anticuerpo anti-IgG de ratón producido en cabra específico secundario conjugado a DyLight 649 diluido 1:200 en PBS/2% de FCS. Después de incubar 15 minutos, las células se lavaron dos veces con PBS/2% de FCS y se resuspendieron en PBS/2% de FCS con DAPI y se analizaron por citometría de flujo utilizando un FACSCanto II según las instrucciones del fabricante. Los pocillos que contenían inmunoglobulina que se unía preferiblemente a las células DLL3$^+$ GFP$^+$ se transfirieron y se expandieron. Los hibridomas clonales específicos de hDLL3 resultantes fueron crioconservados en medio de congelación CS-10 (Biolife Solutions) y se almacenaron en nitrógeno líquido. Los anticuerpos que se unen a células h293-hDLL3, h293-cDLL3, h293-rDLL3 y/o h293-mDLL3 se consideraron anticuerpos de reacción cruzada (véase la Figura 12). Sobre la base de este ensayo, todos los moduladores seleccionados que tenían reacción cruzada con el antígeno murino también presentaron reactividad cruzada con el antígeno de rata.

[0534] Los análisis de ELISA y citometría de flujo confirmaron que el anticuerpo purificado a partir de la mayoría o todos estos hibridomas se unía a DLL3 de una manera dependiente de la concentración. Se realizó una fusión de cada campaña de inmunización y se sembró en 64 placas (6144 pocillos con una eficacia de clonación de aproximadamente el 60 - 70%). La campaña de inmunización y el cribado de hDLL3-Fc produjeron aproximadamente 90 anticuerpos murinos específicos para DLL3 humana, varios de los cuales eran de reactividad cruzada con DLL3 murino. La campaña de inmunización de hDLL3-His produjo 50 anticuerpos murinos adicionales específicos para DLL3 humano, un número de los cuales presentaron reactivida cruzada con DLL3 murino.

Ejemplo 7

Secuenciación de moduladores de DLL3 murinos

[0535] Sobre la base de lo anterior, se seleccionaron una serie de anticuerpos monoclonales distintos de ejemplo que se unen a DLL3 humano o células h293-hDLL3 inmovilizadas con alta afinidad aparentemente para la secuenciación y el análisis adicional. Como se muestra de una forma tabular en las Figuras 11A y 11B, el análisis de secuencia de las regiones variables de cadena ligera (Figura 11A) y regiones variables de cadena pesada (Figura 11B) de anticuerpos monoclonales seleccionados generados en Ejemplo 6 confirmó que muchas tenían nuevas regiones determinantes de la complementariedad y habitualmente presentaban disposiciones VDJ novedosas. Cabe indicar que la regiones determinantes de complementariedad establecidas en las figuras 11A y 11B se definen como en Chothia et al., Supra.

[**0536**] Como un primer paso en la secuenciación de moduladores de ejemplo, las células de hibridoma seleccionadas se lisaron en reactivo Trizol® (Sistema de Purificación de Trizol Plus ARN, Life Technologies) para preparar el ARN. A este respecto, entre 10^4 y 10^5 células se resuspendieron en 1 ml de Trizol y se agitó vigorosamente después de la adición de 200 µL de cloroformo. Las muestras se centrifugaron a 4ºC durante 10 minutos y la fase acuosa se transfirió a un tubo de microcentrífuga fresco donde se añadió un volumen igual de isopropanol. Los tubos se agitaron de nuevo vigorosamente y se dejaron incubar a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de centrifugarse a 4ºC durante 10 minutos. Los sedimentos de ARN resultantes se lavaron una vez con 1 ml de etanol al 70% y se secaron brevemente a TA antes de ser resuspendidos en 40 µL de agua tratada con DEPC. La calidad de las preparaciones de ARN se determinó por fraccionamiento de 3 µL en un gel de agarosa al 1% antes de ser almacenado a – 80ºC hasta su uso.

[**0537**] La región variable de la cadena pesada de Ig de cada hibridoma se amplificó usando una mezcla de cebadores 5' que comprendía treinta y dos cebadores de secuencia líder específicos de ratón, diseñados para atacar el repetorio VH completo de ratóno, en combinación con un cebador Cγ 3' de ratón específico para todos los isotipos de Ig de ratón. Se secuenció un fragmento PCR de 400 pb de la VH desde ambos extremos utilizando los mismos cebadores de PCR. Del mismo modo, se utilizo una mezcla de treinta y dos cebadores de secuencia líder de Vκ 5' diseñados para amplificar cada una de las familias Vκ de ratón combinados con un único cebador inverso específico para la región constante kappa de ratón para amplificar y secuenciar la cadena ligera kappa. Los transcritos de VH y VL se amplificaron a partir de 100 ng de ARN total usando la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR).

[0538] Se realizaron un total de ocho reacciones de RT-PCR se realizaron para cada hibridoma: cuatro para la cadena ligera Vκ y cuatro para la cadena pesada Vγ (γ1). El kit de RT-PCR One Step se utilizó para la amplificación (Qiagen). Este kit proporciona una mezcla de transcriptasas inversas Sensiscript y Omniscript, ADN polimerasa HotStarTaq, mezcla de dNTP, tampón y Q-Solution, un nuevo aditivo que permite la amplificación eficiente de plantillas "difíciles"(por ejemplo, ricos en GC). Se prepararon mezclas de reacción que incluían 3 µL de ARN, 0,5 de 100 µM de cualquiera de los cebadores de la cadena pesada o ligera kappa (sintetizados a medida por IDT), 5 µl de tampón 5X RT-PCR, 1 µL dNTPs, 1 µL de mezcla de enzimas que contienen la transcriptasa inversa y la ADN polimerasa, y 0,4 µL de inhibidor de ribonucleasa RNasin (1 unidad). La mezcla de reacción contiene todos los reactivos necesarios tanto para la transcripción inversa como para PCR. El programa de ciclador térmico se fijó para una etapa de TA a 50ºC durante 30 minutos, 95ºC durante 15 minutos, seguido de 30 ciclos de PCR (95ºC durante

30 segundos, 49ºC durante 30 segundos, 72ºC durante un minuto). Hubo después una incubación final a 72ºC durante 10 minutos.

[**0539**] Para preparar los productos de la PCR para la secuenciación directa de ADN, se purificaron utilizando el kit de purificación de PCR QIAquick™ (Qiagen) según el protocolo del fabricante. El ADN se eluyó de la columna de centrifugación usando 50 μL de estéril agua y a continuación se secuenció directamente a partir de ambas cadenas. Los productos de PCR extraídos se secuenciaron directamente utilizando cebadores de la región V específica. Las secuencias de nucleótidos se analizaron usando IMGT para identificar los miembros de genes V, D y J de la línea germinal con la más alta homología de secuencia. Las secuencias derivadas se compararon con secuencias de ADN de la línea germinal conocida de las regiones V y J de Ig utilizando V-BASE2 (Retter et al., supra) y por alineación de genes de VH y VL respecto a la base de datos de la línea germinal del ratón para proporcionar las secuencias indicadas establecidos en las Figuras 11A y 11B.

[0540] Más específicamente, la Figura 11A muestra las secuencias contiguas de aminoácidos de noventa y dos nuevas regiones variables de cadena ligera murinas de anticuerpos anti-DLL3 (SEQ ID NOS: 20 - 202, incluso números) y cinco regiones variables de cadena ligera humanizadas (SEQ ID NOS: 204 - 212, números pares) derivadas de cadenas ligeras murinas representativas. Del mismo modo, la Figura 11B muestra las secuencias de aminoácidos contiguos de noventa y dos nuevas regiones variables de cadena pesada murinas (SEQ ID NOS: 21 - 203, números impares) de los mismos anticuerpos anti-DLL3 y cinco regiones variables de cadena pesada variable humanizadas (SEQ ID NOS: 205 - 213, números impares) de los mismos anticuerpos murinos que proporcionan las cadenas ligeras humanizadas. Por lo tanto, en su conjunto, las figuras 11A y 11B proporcionan las secuencias anotadas de noventa y dos anticuerpos murinos anti-DLL3 oprables (denominados SC16.3, SC16.4, SC16.5, SC16.7, SC16.8, SC16.10, SC16.11, SC16 0.13, SC16.15, SC16.18, SC16.19, SC16.20, SC16.21, SC16.22, SC16.23, SC16.25, SC16.26, SC16.29, SC16.30, SC16.31 , SC16.34, SC16.35, SC16.36, SC16.38, SC16.41, SC16.42, SC16.45, SC16.47, SC16.49, SC16.50, SC16.52, SC16.55, SC16 0.56, SC16.57, SC16.58, SC16.61, SC16.62, SC16.63, SC16.65, SC16,67, SC16.68, SC16.72, SC16.73, SC16.78, SC16.79 , SC16.80, SC16.81, SC16.84, SC16.88, SC16.101, SC16.103, SC16.104, SC16.105, SC16.106, SC16.107, SC16.108, SC16.109, SC16 0.110, SC16.111, SC16.113, SC16.114, SC16.115, SC16.116, SC16.117, SC16.118, SC16.120, SC16,121, SC16.122, SC16.123, SC16.124 , SC16.125, SC16.126, SC16.129, SC16.130, SC16.131, SC16.132, SC16.133, SC16.134, SC16.135, SC16.136. SC16.137, SC16.138, SC16.139, SC16.140, SC16.141, SC16.142, SC16.143, SC16.144, SC16.147, SC16.148, SC16.149 y SC16.150) y cinco anticuerpos humanizados (denominados hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 y hSC16.56). Cabe destacar que estas mismas designaciones se pueden referir al clon que produce el anticuerpo en cuestión y, como tal, el uso de cualquier denominación particular se debe interpretar en el contexto de la descripción relacionada.

[**0541**] Para los fines de la presente solicitud, las SEQ ID NOS de cada anticuerpo particular son secuenciales. De este modo, mAb SC16.3 comprende las SEQ ID NOS: 20 y 21 para la regiones variables de cadena ligera y pesada, respectivamente. A este respecto, SC16.4 comprende las SEQ ID NOS: 22 y 23, SC16.5 comprende las SEQ ID NOS: 24 y 25, y así sucesivamente. Por otra parte, en el listado de secuencias que se presenta con el presente documento se adjuntan las secuencias de ácido nucleico correspondientes para cada secuencia de aminoácidos de un anticuerpo de las figuras 11A y 11B. En el listado de secuencias en cuestión, las secuencias de ácido nucleico incluidas comprenden SEQ ID NOS que son doscientas veces mayor que la correspondiente secuencia de aminoácidos (cadena ligera o pesada). Por lo tanto, las secuencias de ácido nucleico que codifican las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de cadena ligera y pesada de mAb SC16.3 (es decir, SEQ ID NOS: 20 y 21) comprenden SEQ ID NOS: 220 y 221 en el listado de secuencias. A este respecto las secuencias de ácidos nucleicos que codifican la totalidad de las secuencias de las regiones variables de cadena ligera y pesada descritss, incluyendo las que codifican las construcciones humanizadas, se numeran de manera similar y comprenden las SEQ ID NOS: 220-413.

Ejemplo 8

Humanización de moduladores de DLL3

[**0542**] Como se mencionó anteriormente, cinco de los anticuerpos murinos del Ejemplo 7 fueron humanizados usando injertos de región determinante de complementariedad (CDR). Se seleccionaron estructuras humanas para cadenas pesadas y ligeras basándose en la similitud de secuencia y estructura con respecto a los genes de la línea germinal humana funcional. En este sentido, la similitud estructural se evaluó mediante la comparación de la estructura de CDR canónica de ratón con candidatos humanos con las mismas estructuras canónicas, tal como se describe en Chothia et al. (supra).

[**0543**] Más particularmente se humanizaron anticuerpos murinos SC16.13, SC16.15, SC16.25, SC16.34 y SC16.56 usando un procedimiento asistido por ordenador de injerto de CDR (Base de datos Abysis, UCL Business Plc.) y técnicas de ingeniería molecular estándar para proporcionar los moduladores hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 y hSC16.56. Se seleccionaron las regiones de estructura humanas de las regiones variables en base a su secuencia de homología más alta con respecto a la secuencia de estructura de ratón en cuestión y su estructura canónica. Para los fines del análisis humanización, la asignación de aminoácidos a cada uno de los dominios de

CDR se ajusta a la numeración de Kabat et al. (supra).

[**0544**] Los procedimientos de ingeniería molecular se llevaron a cabo usando técnicas reconocidas en el sector. A tal fin, se extrajo ARNm total de los hibridomas y se amplificó como se expone en el Ejemplo 7 inmediatamente antes.

[0545] A partir de la información de la secuencia de nucleótidos, se obtuvieron los datos con respecto a los segmentos de los genes V, D y J de las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos murinos en cuestión. Basándose en los datos de las secuencias, se designaron nuevos conjuntos de cebadores específicos para la secuencia líder de la cadena ligera de Ig V_K y V_H de los anticuerpos para la clonación del anticuerpo monoclonal recombinante. Posteriormente, las secuencias V-(D)-J se alinearon con secuencias de la línea germinal de Ig de ratón. Las disposiciones genéticas resultantes para cada uno de los cinco constructos humanizados se muestran en la Tabla 1 inmediatamente a continuación.

TABLA 1

mAb	VH humana	DH humana	JH humana	Cambios en FW	VK humana	JK humana	Cambios en FW
hSC16.13	IGHV2-5	IGHD1-1	JH6	Ninguno	IGKV-O2	JK1	Ninguno
hSC16.15	VH1-46	IGHD2-2	JH4	Ninguno	IGKV-L4	JK4	87F
hSC16.25	IGHV2-5	IGHD3-16	JH6	Ninguno	IGVK-A10	JK2	Ninguno
hSC16.34	IGHV1-3	IGHD3-22	JH4	Ninguno	IGVK-A20	JK1	87F
hSC16.56	IGHV1-18	IGHD2-21	JH4	Ninguno	IGKV-L2	JK2	Ninguno

[**0546]** Las secuencias representadas en la Tabla 1 corresponden a las secuencias de cadena pesada y ligera indicadas establecidas en las Figuras 11A y 11B para los clones en cuestión. Más específicamente, las entradas en la Tabla 1 anterior corresponden a las secuencias de la regiones variables contiguas establecidas en SEQ ID NOS: 204 y 205 (hSC16.13), SEQ ID NOS: 206 y 207 (hSC16.15), SEQ ID NOS: 208 y 209 (hSC16.25), SEQ ID NOS: 210 y 211 (hSC16.34) y SEQ ID NOS: 212 y 213 (hSC16.56). Además, la tabla 1 muestra que eran necesarios muy pocos cambios en la estructura para mantener las propiedades favorables de los moduladores de unión. A este respecto no hubo cambios en la estructura ni retromutaciones en las regiones variables de cadena pesada y sólo se realizaron dos modificaciones en la estructura en las regiones variables de cadena ligera (es decir, 87F en hSC16.15 y hSC16.34).

[**0547**] Después de la humanización de todos los anticuerpos seleccionados mediante la inserción de injertos de CDR, se analizaron las secuencias de aminoácidos de región variable de cadena ligera y pesada resultantes para determinar su homología con respecto a las regiones variables de las cadenas ligera y pesada aceptoras humanas y donantes murinas. Los resultados mostrados en la Tabla 2 inmediatamente a continuación, revelan que las construcciones humanizadas exhiben consistentemente una homología más alta con respecto a las secuencias aceptoras humanas que con respecto a las secuencias donantes murinas. Más particularmente, las regiones variables de cadena pesada y ligera murinas muestran un porcentaje global similar de homología al caso más semejante de los genes de la línea germinal humana (85%-93%) en comparación con la homología de los anticuerpos humanizados y las secuencias de proteínas de los hibridomas donantes (74%-83%).

TABLA 2

mAb	Homología con respecto al humano (CDR receptor)	Homología con respecto al original murino (CDR donante)
hSC16.13 HC hSC16.13 LC	93% 87%	81% 77%
hSC16.15HC hSC16.15 LC	85% 85%	83% 83%
hSC16.25 HC hSC16.25 LC	91% 85%	83% 79%
hSC16.34 HC hSC16.34 LC	87% 85%	79% 81%
hSC16.56 HC hSC16.56 LC	87% 87%	74% 76%

[0548] Tras las pruebas, y como se discute con más detalle a continuación, cada una de las construcciones humanizadas exhibieron características de unión más favorables o menos comparables con las que mostraban los anticuerpos originales murinos.

[**0549]** Ya sean humanizados o murinos, una vez que se determinan las secuencias de ácidos nucleicos de las regiones variables, los anticuerpos de la presente descripción pueden expresarse y aislarse usando técnicas

reconocidas en el sector. A tal fin, se clonaron fragmentos de ADN sintéticos de la región variable de cadena pesada seleccionada (humanizada o murina) en un vector de expresión IgG1 humana. Del mismo modo, el fragmento de ADN de la región variable de cadena ligera (de nuevo humanizada o murina) se clonó en un vector de expresión de cadena ligera humana. El anticuerpo seleccionado se expresa entonces por co-transfección de las construcciones de ácido nucleico de las cadenas pesada y ligera derivadas en células CHO.

[0550] Más particularmente, un procedimiento compatible de producción de anticuerpos comprendió la clonación direccional de genes de las regiones variables murinas o humanizadas (amplificados por PCR) en vectores de expresión de inmunoglobulina humana seleccionados. Todos los cebadores usados en PCR específica para genes de Ig incluían sitios de restricción que permitían la clonación directa en vectores de expresión que contenían regiones constantes de la cadena pesada y ligera de IgG1 humana. En resumen, los productos de PCR se purificaron con el kit de purificación para PCR Qiaquick (Qiagen) seguido de la digestión con AgeI y XhoI (para la cadena pesada) y XmaI y DraIII (para la cadena ligera), respectivamente. Los productos de PCR digeridos fueron purificados antes de la ligación en vectores de expresión. Las reacciones de ligación se realizaron en un volumen total de 10 μL con 200 U de ADN ligasa T4 (New England Biolabs), 7,5 μL de producto de PCR específico de gen digerido y purificado y 25 ng deADn vectorial linealizado. Se transformaron bacterias de E. coli DH10B competentes (Life Technologies) por medio de choque térmico a 42ºC con 3 μL de producto de ligación y se sembraron en placas de ampicilina (100 μg/ml). El fragmento AgeI-EcoRI de la región V_H se insertó a continuación en los mismos sitios del vector de expresión pEE6.4HuIgG1, mientras que el inserto de VK XmaI-DraIII sintético se clonó en los sitios XmaI-DraIII del vector de expresión pEE12.4Hu-Kappa respectivo.

[0551] Las células que producen el anticuerpo seleccionado se generaron mediante transfección de células 293 HEK con los plásmidos apropiados utilizando 293fectina. A este respecto, se purificó el ADN plasmídico con columnas de centrifugación QIAprep (Qiagen). Se cultivaron células renales embrionarias humanas (HEK) 293T (ATCC No CRL-11268) en placas de 150 mm (Falcon, Becton Dickinson) en condiciones estándar en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) suplementado con 10% FCS desactivado con calor, 100 μg/ml estreptomicina, 100 U/ml de penicilina G (todos de Life Technologies).

[0552] Para las transfecciones transitorias, se cultivaron las células a 80% de confluencia. Se añadieron cantidades euivalentes de IgH y de ADN vectorial de una cadena de IgL correspondiente (12,5 μg de cada uno) a 1,5 ml de Opti-MEM mezclados con 50 μL de reactivo de transfección de HEK 293 en 1,5 ml de Opti-MEM. La mezcla se incubó durante 30 min a temperatura ambiente y se distribuyó uniformemente en la placa de cultivo. Los sobrenadantes se recogieron tres días después de la transfección, se reemplazaron por 20 ml de DMEM fresco suplementado con 10% FBS y se recogieron de nuevo en el día 6 después de la transfección. Los sobrenadantes de cultivo se limpiaron de restos de células por centrifugación a 800 xg durante 10 min y se almacenaron a 4ºC. Los anticuerpos quiméricos y humanizados recombinantes se purificaron con microesferas de proteína G (GE Healthcare) y se almacenaron en condiciones apropiadas.

Ejemplo 9

Características de los moduladores de DLL3

[**0553**] Se utilizaron varios procedimientos para analizar las características inmunoquímicas y de unión de moduladores de DLL3 seleccionados generados como se ha expuesto anteriormente. Específicamente, se caracterizó un número de moduladores de anticuerpo según la afinidad, la cinética, la agrupación, el lugar de unión y reactividad cruzada con respecto al reconocimiento de antígenos humanos, de cynomolgus, de rata y de ratón (es decir, usando las células y los constructos del Ejemplo 6) mediante procedimientos reconocidos en la técnica, incluyendo citometría de flujo. Las afinidades y constantes cinéticas k_{on} y k_{off} de los moduladores seleccionados fueron medidos usando análisis de interferometría de biocapa en un ForteBio RED (ForteBio, Inc.) o resonancia de plasmón superficial usando un Biacore 2000, cada uno según las instrucciones del fabricante.

[0554] Los resultados de la caracterización se exponen en forma de tabla en la Figura 12 en la que puede verse que los moduladores seleccionados generalmente exhiben afinidades relativamente altas en el rango nanomolar y, en muchos ejemplos, presentan reacción cruzada. La Figura 12 además enumera el grupo del modulador determinada empíricamente, así como el dominio DLL3 al que se une el modulador en cuestión, tal como se determina usando la expresión fragmento de antígeno mediada por levadura, tal como se describe en más detalle en el Ejemplo 10 inmediatamente a continuación. Además, la Fig. 12 incluye, además, la capacidad de los moduladores de mediar la muerte celular inducida citotóxicamente de una línea de tumor de riñón NTX (% células vivas), determinado como se indica en el Ejemplo 12 a continuación. Tomados en conjunto, estos datos demuestran las propiedades de unión variadas de los moduladores descritos, así como su potencial para su uso en un entorno farmacéutico.

[0555] En cuanto a la agrupación de anticuerpos, se utilizó ForteBio RED según las instrucciones del fabricante para identificar los anticuerpos competitivos que se unían a los mismos o diferentes grupos. Brevemente, un anticuerpo de referencia (Ab1) fue capturado en un chip de captura de anticuerpos anti-ratón, a continuación, se utilizó una elevada concentración de anticuerpo no enlazante para bloquear el chip y se recogió una línea de

base. Posteriormente, la DLL3-Flag humana recombinante monomérica (Adipogen International) fue capturada por el anticuerpo específico (Ab1) y la punta se sumergió en un pocillo con el mismo anticuerpo (Ab1) como control o en un pozo con un anticuerpo de prueba diferente (Ab2). Cuando se observó unión adicional con un nuevo anticuerpo, a continuación, se determinó que Ab1 y Ab2 estaban en grupos diferentes. Si no se producía ninguna unión adicional, tal como se determina mediante la comparación de niveles de unión con el control de Ab1, entonces se determinó que Ab2 era del mismo grupo. Como es conocido en la técnica, este proceso se puede ampliar para cribar grandes bibliotecas de anticuerpos únicos usando una fila completa de anticuerpos que representan grupos únicos en una placa de 96 pocillos. En el presente caso, este proceso agrupamiento mostró los anticuerpos seleccionados se unían a al menos nueve grupos diferentes (designados como grupos A-I en la Figura 12) en la proteína DLL3. Basándose en el tamaño aparente del antígeno DLL3 (donde la ECD es de aproximadamente 56kD) y la resolución de la metodología de agrupación empleada, se cree que los nueve grupos identificados representan la mayoría de los grupos presentes en el antígeno extracelular DLL3.

[**0556**] Además de evaluar los moduladores de ejemplo tal como se expuso anteriormente, se realizó una citometría de flujo con el fin de confirmar que los moduladores de tipo anticuerpo SC16 seleccionados se pueden asociar inmunoespecíficamente con DLL3 humano y para determinar si los mismos moduladores presentan reacción cruzada con DLL3 de cynomolgus, rata y/o murino. Más particularmente, los moduladores murinos de ejemplo se analizaron por citometría de flujo utilizando un FACSCanto II y células 293 que sobreexpresan DLL3 murina, de rata, de mono cynomolgus o humano (es decir, h293-hDLL3, h293-cDLL3, h293-rDLL3 y h293-mDLL3 que expresaban GFP) sustancialmente como se descrito en el Ejemplo 6 anterior. En algunos ejemplos, los moduladores murinos de ejemplo se analizaron por citometría de flujo utilizando un FACSCanto II y las células de levadura se presentan DLL3 de cynomolgus usando los procedimientos descritos por Cochran et al. (Procedimientos J Immunol 287 (1-2): 147-158. (2004).

[**0557**] Basándose en la citometría de flujo, se comprobó que todos los moduladores de anticuerpo seleccionados se unían a DLL3 humana sobre-expresada en células 293 (datos no mostrados), mientras que se comprobó que varios de los anticuerpos ensayados presentaban reacción cruzada con DLL3 de cynomolgus y/o murino (todos los anticuerpos que reaccionan con el ratón también reaccionan con la de rata). En este sentido, y como se indica en la Figura 12, se encontró que ocho de los trece moduladores que inmunoespecíficamente reaccionan con DLL3 humana también reaccionan con DLL3 murino (o de rata). Se descubrió que específicamente mAbs SC16.4, SC16.8, SC16.15, SC16.34, SC16.39, SC16.46, SC16.51 y SC16.56 presentaban reactividad cruzada con DLL3 murino en un grado mayor o menor, mientras que los mAbs SC16.7, SC16.10, SC16.13, SC16.25 y SC16.65 no se asociaban apreciablemente con DLL3 murino. Tales resultados no son inesperados dado que DLL3 murino tiene aproximadamente 83% de homología con la isoforma 2 de DLL3 humano (ver Figura 2B). Se entenderá que esta reactividad cruzada puede ser explotada ventajosamente en el contexto de la presente invención a través del uso de modelos animales en el descubrimiento y desarrollo de fármacos.

[0558] Además de los ensayos mencionados anteriormente, se analizaron las construcciones humanizadas hSC16.13, hSC16.15, hSC16.25, hSC16.34 y hSC16.56 del Ejemplo 8 para determinar si el proceso de injerto de CDR había alterado de forma apreciable sus características de unión. A este respecto los constructos humanizados (con CDR injertadas) se compararon con anticuerpos quiméricos "tradicionales" que comprendían los dominios variables de cadena pesada y ligera originales murinos (o donantes) y una región constante humana sustancialmente equivalentes a la utilizada en las construcciones humanizadas. Con estas construcciones se llevó a cabo resonancia de plasmón superficial (SPR) usando un Biacore 2000 (GE Healthcare) para identificar cualquier cambio sutil en las constantes de velocidad provocado por el proceso de humanización.

[**0559**] Los resultados de ejemplo para uno de los moduladores ensayados (SC16.15) y un resumen tabular de los resultados para cada uno de los constructos humanizados y quiméricos se muestran en las Figuras 13A-13C. Basándose en una serie de concentraciones entre 25 y 12,5 nM de antígeno DLL3 humano (generando las curvas de arriba a abajo en las figuras 13A y 13B para SC16.15) y usando un modelo de unión de Langmuir 1:1, la K_D del anticuerpo SC16.15 de unión a antígeno DLL3 humano se estimó en 0,2 nM. Posteriormente, se realizaron experimentos similares con las otras construcciones humanizadas y construcciones quiméricas (datos no mostrados) para proporcionar los valores de afinidad establecidos en la Figura 13C. Tales resultados indican que el proceso de humanización no había afectado sustancialmente a la afinidad de los moduladores.

Ejemplo 10

Mapeo de dominios y epítopos de moduladores de DLL3

[**0560**] Con el fin de caracterizar y posicionar los epítopos con los que se asocian o unen los moduladores de anticuerpo de DLL3 descritos, se realizó un mapeo de epítopos a nivel de dominio utilizando una modificación del protocolo descrito por Cochran et al., 2004 (supra). Brevemente, los dominios individuales de DLL3 que comprenden secuencias de aminoácidos específicas se expresaron en la superficie de la levadura, y se determinó la unión de cada anticuerpo DLL3 a través de citometría de flujo.

[**0561**] Más específicamente, se crearon construcciones de plásmidos de presentación en levadura para la expresión

de las siguientes construcciones: dominio extracelular de DLL3 (aminoácidos 27 a 466); quimera DLL1-DLL3 que consiste en la región amino terminal y dominio DSL de DLL1 (aminoácidos 22-225) fusionado con los dominios 1-6 similares a EGF de DLL3 (aminoácidos 220-466); quimera DLL3-DLL1, que consiste en la región amino terminal y dominio DSL de DLL3 (aminoácidos 27-214) fusionado dominios 1-8 similares a EGF de DLL1 (aminoácidos 222-518); dominio # 1 similar a EGF (aminoácidos 215 a 249); dominio # 2 similar a EGF (aminoácidos 274-310); dominios # 1 y # 2 similar a EGF (aminoácidos 215-310); dominio # 3 similar a EGF (aminoácidos 312-351); dominio # 4 similar a EGF (aminoácidos 353-389); dominio # 5 similar a EGF (aminoácidos 391-427); y dominio # 6 similar a EGF (aminoácidos 429-465). (Para la información de dominio véase en general la base de datos UniProtKB/Swiss-Prot en la entrada Q9NYJ7. Cabe indicar que la numeración de los aminoácidos es por referencia a una proteína DLL3 sin procesar con una secuencia líder tal como se expone en SEQ ID NO. 3) Para el análisis de la región N-terminal o los dominios de EGF en conjunto, se utilizaron quimeras con el miembro de la familia DLL1 (DLL1-DLL3 y DLL3-DLL1) en lugar de fragmentos para minimizar los problemas potenciales con el plegamiento de proteínas. Los anticuerpos con dominios mapeados previamente se había demostrado que no reaccionaban de forma cruzada con DLL1, lo que indica que cualquier unión de estas construcciones se estaba produciendo a través de la asociación con la porción DLL3 de la construcción. Estos plásmidos se transformaron en levadura, que después se cultivó y se indujo como se describe en Cochran et al.

[0562] Para la prueba de unión a una construcción particular, 200.000 células de levadura inducidas que expresan la construcción deseada se lavaron dos veces en PBS + 1 mg/ml de BSA (PBSA), y se incubaron en 50 μL de PBSA con 0,1 μg/ml de clon anti-HA 3F10 biotinilado (Roche Diagnostics) y, o bien anticuerpo purificado 50 nM o sobrenadante no purificado diluido con un factor de 1:2 procedente de hibridomas cultivados durante 7 días. Las células se incubaron durante 90 minutos en hielo, seguido de 2 lavados en PBSA. Las células fueron incubadas en 50 μL de PBSA con los anticuerpos secundarios apropiados: para anticuerpos murinos, se añadieron estreptavidina conjugada con Alexa 488, y un anticuerpo anti-ratón producido en cabra conjugado con Alexa 647 (ambos de Life Technologies) con una concentración de 1 μg/ml cada uno, y para los anticuerpos humanizaos o quiméricos, se añadieron estreptavidina conjugada con Alexa 647 (Life Technologies) y un anticuerpo anti-humano producido en cabra conjugado con R-ficoeritrina (Jackson Immunoresearch) con una concentración de 1 μg/ml cada uno. Después de una incubación de veinte minutos en hielo, las células se lavaron dos veces con PBSA y se analizaron en un FACS Canto II. Los anticuerpos que se unen a la quimera DLL3-DLL1 se designaron como de unión a la región N-terminal + DSL. Los anticuerpos que se unen específicamente a un epítopo presente en un determinado dominio de tipo EGF se designaron enlazantes a su respectivo dominio (Figura 14A).

[**0563**] Con el fin de clasificar un epítopo como conformacional (por ejemplo, discontinuo) o lineal, se trató con calor una levadura que mostraba el dominio extracelular de DLL3 durante 30 minutos a 80ºC, después se lavó dos veces con PBSA helada. Las levaduras que presentaban antígeno desnaturalizado (levadura desnaturalizada) se sometieron entonces al mismo protocolo de tinción y análisis de citometría de flujo, tal como se describe anteriormente. Los anticuerpos que se unen tanto a la levadura desnaturalizada como a la nativa se clasificaron como de unión a un epítopo lineal, mientras que los anticuerpos que se unían a levadura nativa pero no a la levadura desnaturalizado fueron clasificados como conformacionalmente específicos.

[0564] Un resumen esquemático de los datos de mapeo de epítopos de nivel de dominio de los anticuerpos ensayados se presenta en la Figura 14A, con anticuerpos de unión a un epítopo lineal subrayados y, cuando se determine, el grupo correspondiente se indica en paréntesis. Una revisión de la Figura 14A muestra que la mayoría de los moduladores tienden a mapearse con epítopos que se encuentran en la región N-terminal/DSL de DLL3 o con el segundo dominio de tipo EGF. Como se ha aludido previamente, la Figura 12 presenta datos similares con respecto a la determinación del grupo y el mapeo de dominio para un número de moduladores seleccionados en una forma tabular.

[**0565**] Para documentar la capacidad de los moduladores descritos para eliminar eficazmente las células tumorigénicas a pesar de unirse a diferentes regiones de DLL3, se correlacionaron los datos sobre la eliminación con la unión a dominio. Más particularmente, la figura 14B muestra la eliminación in vitro mediada por los moduladores de la línea de PDX KDY66 (derivada como se expone en el Ejemplo 12 más adelante) representada frente al dominio de unión del modulador seleccionado. Estos datos muestran que la eliminación debida a los moduladores específicos para un dominio es algo variable, tal como se mide usando este ensayo de eliminación in vitro. Sin embargo, para moduladores que son eficaces, aparece una tendencia interesante en la que la eliminación máxima en cada dominio aumenta a medida que el epítopo se mueve hacia el extremo N-terminal en la secuencia primaria. En particular, la máxima eficiencia de eliminación mejora de EGF6 a EGF2, y se estabiliza en todo el dominio N-terminal, EGF1, y EGF2. Además, entre los anticuerpos probados en este ensayo, el porcentaje más alto de anticuerpos eficaces se unen al dominio N-terminal. Esto sugiere que los moduladores que se asocian o se unen con el dominio DSL o región N-terminal de DLL3 pueden demostrar ser particularmente eficaces como fármacos o como restos de direccionamiento para los agentes citotóxicos.

[**0566**] Además se realizó un mapeo detallado de los epítopos en anticuerpos seleccionados utilizando uno de dos procedimientos. El primer procedimiento emplea el kit de colección de péptidos de presentación en fagos Ph.D.-12 (New England Biolabs E8110S) que se usó según las instrucciones del fabricante. Brevemente, el anticuerpo para el

mapeo de epítopos se recubrió durante la noche a 50 μg/ml en 3 ml de solución de bicarbonato sódico 0,1 M, pH 8, en un tubo Nunc MaxiSorp (Nunc). El tubo se bloqueó con solución de BSA al 3% en solución de bicarbonato. A continuación, se permitió que se unieran 10^{11} fagos de entrada en PBS + 0,1% de Tween-20, seguido de diez lavados consecutivos en 0,1% de Tween-20 para eliminar los fagos no unidos. Los fagos restantes se eluyeron con 1 ml de glicina 0,2 M durante 10 minutos a temperatura ambiente con agitación suave, seguido de neutralización con 150 μL de Tris-HCl 1 M pH 9. Los fagos eluidos se amplificaron y se mezclaron de nuevo con 10^{11} fagos de entrada, usando 0,5 % de Tween-20 durante los pasos de lavado para aumentar la rigurosidad de selección. Se aisló el ADN a partir de 24 placas de fagos eluidos de la segunda ronda utilizando el kit de centrifugación Qiaprep M13 (Qiagen) y se secuenció. La unión del fago clonal se confirmó usando un ensayo ELISA, en el que el anticuerpo asignado o un anticuerpo de control se aplicaron sobre una placa de ELISA, se bloqueó y se expuso a cada fago clónico. La unión del fago se detectó utilizando anticuerpo anti-M13 conjugado con peroxidasa de rábano picante (GE Healthcare), y la solución Turbo TMB ELISA 1-Step (Pierce). Las secuencias de péptidos de fagos correspondientes a fagos que se unen específicamente fueron alineadas utilizando Vector NTI (Life Technologies) contra la secuencia del péptido del ECD del antígeno para determinar el epítopo de unión.

[0567] Alternativamente, se utilizó un procedimiento de presentación en levadura (Chao et al, Nat Protoc 1 (2): 755-768, 2007) para mapear epítopos de anticuerpos seleccionados. En resumen, se generaron bibliotecas de mutantes de ECD de DLL3 con PCR propensa a error usando análogos de nucleótidos 8-oxo-2'-desoxiguanosine-5'-trifosfato y 2'-desoxi-p-nucleósido-5' trifosfato (ambos de TriLink Bio) para una tasa de mutagénesis deseada de una mutación de aminoácido por clon. Estos se transformaron en un formato de presentación en levaduras. Usando la técnica descrita anteriormente para el mapeo a nivel de dominios, la biblioteca se tiñó con el fin de determinar la unión del anticuerpo y HA en una concentración de 50 mM. Utilizando un FACS Aria (BD), se seleccionaron los clones que mostraron una pérdida de unión en comparación con el ECD de DLL3 natural. Estos clones se volvieron a cultivar y se sometieron a otra ronda de clasificación FACS para determinar la pérdida de la unión al anticuerpo diana. Se aislaron y se secuenciaron clones de ECD individuales utilizando el kit Zymoprep Yeast Plasmid Miniprep (Zymo Research). Cuando fue necesario, las mutaciones se reformatearon como clones de ECD de un solo mutante utilizando el kit de mutagénesis dirigida de sitio Quikchange (Agilent).

[**0568**] Los clones individuales de ECD se cribaron a continuación para determinar si la pérdida de la unión era debida a una mutación en el epítopo, o una mutación que causó un mal plegamiento. Las mutaciones que involucran cisteína, prolina, y codones de parada se descartaron automáticamente debido a la alta probabilidad de una mutación que provocaría un mal plegamiento. El resto de los clones de ECD fueron entonces cribados para determinar la unión a un anticuerpo no competitivo conformacionalmente específico. Se concluyó que los clones de ECD que perdieron la capacidad de unión a anticuerpos no competitivos conformacionalmente específicos contenían mutaciones que provocaban un plegamiento inadecuado, mientras que los clones de ECD que retuvieron una unión equivalente a la de ECD de DLL3 natural se plegaban de forma adecuada. Se concluyó que las mutaciones en los clones de ECD en el último grupo estaban en el epítopo. Los resultados se enumeran en la TABLA 3 inmediatamente a continuación.

TABLA 3

Clon del anticuerpo	Epítopo	SEQ ID NO:
SC16.23	Q93, P94, G95, A96, P97	9
SC16.34	G203, R205, P206	10
SC16.56	G203, R205, P206	10

[0569] Más en particular, un resumen de los anticuerpos seleccionados con sus epítopos derivados que comprenden residuos de aminoácidos que están involucrados en la unión del anticuerpo se indica en la Tabla 3. A este respecto, los anticuerpos SC16.34 y SC16.56 aparentemente interactuan con los residuos de aminoácidos habituales, lo que es consistente con la información sobre la agrupación y los resultados del mapeo por dominio que se muestra en la Figura 14A. Por otra parte, se descubrió que SC16.23 interactuaba con un epítopo contiguo distinto y se encontró que no era del mismo grupo que SC16.34 ni que SC16.56. Cabe indicar que para los propósitos del listado de secuencias adjunto, la SEQ ID NO: 10 comprenderá un aminoácido marcador de posición en la posición 204.

Ejemplo 11

Detección basada en citometría de flujo de DLL3 en la superficie de las células y tinción inmunohistoquímica de DLL3 en tumores

[**0570**] Para confirmar la naturaleza inmunoespecífica de los moduladores descritos, los moduladores anticuerpos SC16 de ejemplo se ensayaron mediante citometría de flujo para determinar su capacidad para reconocer selectivamente líneas celulares 293 manipuladas genéticamente para que expresen la proteína DLL3 en su superficie. En este sentido, se produjeron células que expresaban DLL3, tal como se expone sustancialmente en el Ejemplo 6, se expusieron a moduladores seleccionados y se examinaron por citometría de flujo, tal como se describe en el presente documento. Se emplearon controles de tinción isotípicos y de fluorescencia menos uno (FMO) para

confirmar la especificidad de la tinción. Como se demuestra por los datos representativos que se muestran en la Figura 15 para el modulador SC16.56, algunos de los anticuerpos SC16 (por ejemplo, SC16.56) presentaron una fuerte tinción de células 293-hDLL3 (Figura 15B) y células 293-mDLL3 células (Figura 15C), pero no de células 293 parentales que no expresaban DLL3 (Figura 15A). Estos datos demuestran, por medio de citometría de flujo, que los moduladores descritos inmunoespecíficamente reconocen DLL3 humano, y en el caso de SC16.56, también DLL3 murina también.

[**0571**] Para confirmar estos hallazgos y para demostrar que la expresión DLL3 se podía detectar en células tumorales humanas, la expresión de proteínas DLL3 en la superficie de los tumores NTX seleccionados fue evaluada por citometría de flujo utilizando varios anticuerpos SC16 de ejemplo. A este respecto, los datos para uno de estos anticuerpos, SC16.56, y tres tumores particulares, OV26, KDY66, y LU37, se exponen en la Figura 16. Más específicamente, se recogieron, disociaron y tiñeron los tumores NTX conjuntamente con los anticuerpos comercialmente anti-CD45 de ratón, anti-H-2Kd de ratón, anti-EpCAM humana y los anticuerpos anti-DLL3 humano/ratón (SC16.56) descritos anteriormente. De manera similar a los experimentos de tinción de 293 descritos anteriormente, se emplearon controles de tinción isotópicos y de fluorescencia menos uno (FMO) para confirmar la falta de tinción no específica. Como se ve en la Figura 16, la tinción anti-DLL3 fue mayor en una fracción de las células tumorales NTX humanas, como se indica por el cambio de perfil fluorescente a la derecha, y por cambios en valores de intensidad media de fluorescencia (MFI) para las líneas de células de tumor de ovario OV26 NTX (Figura 16A), riñón KDY66 NTX (Figura 16B), y pulmón LU37 NTX (Figura 16C). Los tumores SCLC NTX también se tiñeron de manera idéntica y de manera similar mostraron expresión positiva de DLL3 (datos no mostrados). Estos datos sugieren que la proteína DLL3 se expresa en la superficie de diversos tumores NTX y por lo tanto puede ser modulada utilizando moduladores de tipo anticuerpo anti-DLL3.

[**0572**] Para corroborar aún más la presencia de la proteína DLL3 y localizarla en la arquitectura tumor, se realizó un estudio inmunohistoquímico (IHC) en tumores NTX derivados de un paciente humano, tejidos humanos normales y tumores SCLC primarios. Más específicamente, se realizó IHC en secciones de tejido embebidas en parafina y fijadas con formalina (FFPE), utilizando un procedimiento de detección indirecta, que incluye un anticuerpo monoclonal primario murino anti-DLL3 (SC16.65), anticuerpos secundarios conjugados con biotina específicos de ratón, complejo avidina/biotina acoplado a peroxidas de rábano picante, amplificación de señal de tiramida y detección DAB (Nakene PK 1968; 16: 557-60). Cuando se tiñeron tumores NTX derivados de tumores de pacientes humanos, se utilizó un paso de bloqueo de IgG de ratón para reducir la señal de fondo debida a la unión no específica. SC16.65 se validó primero y se confirmó que sera apropiado para IHC mostrando tinción específica en las células 293 que sobreexpresaban DLL3, pero no en células 293 parentales que no expresaban DLL3, y la tinción disminuía en las células tratadas con horquillas orientadas a DLL3 diseñadas y validadas para silenciar la expresión de la proteína DLL3 y su ARN (véase el Ejemplo 14 a continuación, los datos no mostrados). IHC en un panel de tumores de xenoinjerto de NTX mostró que DLL3 se localiza tanto en la membrana como en el citoplasma de muchos tumores SCLC NTX y NET que previamente dieron positivo para ARNm de DLL3 (Figura 16D). La intensidad de la tinción se puntuó de tinción nula (-) a alta expresión (+++) anotando el porcentaje de células positivas. La tinción de tejidos humanos normales no mostró expresión detectable de DLL3 (Figura 16E). Significativamente, la tinción de muestras de tumores SCLC primarios confirmó que 36/43 tumores fueron positivos para DLL3 (Figura 16F). También se realizó una tinción de Cromagranina A (CHGA) para confirmar que los tumores eran de hecho tumores SCLC. La mayoría de los tumores que carecían de DLL3 también carecían de tinción CHGA, indicando que estas secciones podrían no contener tejido tumoral o que el tejido se veía comprometido durante el procesamiento. Dos tumores que dieron positivo para DLL3 pero que fueron negativos para CHGA, eran ambos tumores SCLC en estadio avanzado (IIIa). Estos datos sugieren que DLL3 proporciona una diana terapéutica eficaz, ya que no se expresa generalmente en tejidos humanos normales, pero está presente en la mayoría de los tumores de SCLC.

Ejemplo 12

Los moduladores de DLL3 facilitan el suministro de agentes citotóxicos

[0573] Para determinar si los moduladores de anticuerpo de DLL3 de la presente descripción son capaces de mediar en la administración de un agente citotóxico a células vivas, se realizó un ensayo de eliminación celular in vitro usando moduladores de anticuerpos de DLL3 seleccionados al azar.

[0574] Específicamente, se disociaron 2500 células/pocillo de KDY66 humano, un NET NTX que expresaba DLL3 endógeno, en una suspensión de un único tipo de células y se sembraron en placas BD Primaria™ (BD Biosciences) en medio sin suero suplementado con factor de crecimiento como se conoce en la técnica, un día antes de la adición de anticuerpos y toxina. Se añadieron varias concentraciones de moduladores de DLL3 purificados, tales como los descritos en los Ejemplos 6 y 7, y una concentración fija de fragmento de 4 nM de un fragmento Fab de anticuerpo anti-IgG de ratón unido covalentemente a toxina saporínica (Advanced Targeting Systems, # IT-48) a los cultivos durante siete días. Para la eliminación en 293-hDLL3, se sembraron 500 células/pocillo en un único tipo de células y se sembraron en placas de cultivo tisular BD en DMEM con FBS al 10% un día antes de la adición de anticuerpos y toxina. Se añadieron dos concentraciones de varios moduladores de DLL3 y una concentración fija de 2 nM de fragmento de Fab de anticuerpo anti-IgG de ratón unido covalentemente a saporina a los cultivos durante tres días.

La capacidad de los complejos de saporina para internalizar y eliminar las células se determinó mediante la enumeración de los números de células viables usando Cell Titer Glo* (Promega) según las instrucciones del fabricante. El recuento de luminiscencia sin procesar utilizando cultivos que contienen células con el fragmento Fab y saporina se establecieron como valores de referencia del 100% y todos los otros recuentos se calcularon en consecuencia (referidos como "RLU normalizadas"). Usando este ensayo se demostró que un subconjunto de anticuerpos DLL3 probados a 500 y 50 pM eliminaba células KDY66, así como un subconjunto de anticuerpos probados a 250 y 25pM en células que sobreexpresan 293-hFLL3 (Figura 17A). Los controles isotípicos no afectaron a los recuentos de células tal como se muestra por las barras IgG2a, IgG2b, y MOPC a la izquierda de la gráfica (Figura 17A).

[**0575**] Se evaluó un subconjunto de moduladores de DLL3 que mostraban una eliminación eficiente en el primer ensayo descrito anteriormente en una dilución para determinar los valores de EC50 para la actividad. Dos de tales anticuerpos representativos, SC16.34 y SC16.15, se muestran en la Figura 17B, en la que se determinó que SC16.15 mostró una eliminación eficiente de OV26, un tumor ovárico NET NTX, con una EC50 subpicomolar (por ejemplo, 0,14 pM) con relación al perfil de eliminación que se muestra por SC16.34 (por ejemplo, 5,7 pM). Como la saporina elimina solo células al absorberse en el citoplasma donde se inactivan los ribosomas, este ensayo también demuestra que la internalización puede producirse tras la unión del anticuerpo específica para DLL3 a la superficie celular, sin la necesidad de reticulación o dimerización adicional.

[**0576**] Por último, se trató LU37 con SC16.15 humanizado conjugado con ADC1 o con un ADC1 de IgG1 humanizado de control (conjugado como en el Ejemplo 13 a continuación). Específicamente, 2.500 células LU37 NTX se sembraron en cada pocillo en placas de BD PrimariaTM (BD Biosciences) en un medio sin suero suplementado con factor de crecimiento como se conoce en el único día arte antes de la adición de los anticuerpos conjugados. Se añadieron varias concentraciones de huIgG1-ADC1 o hSC16.15-ADC a los cultivos durante siete días, y se determinó la capacidad de los agentes citotóxicos para eliminar mediante la enumeración de los números de células (como se detalla más arriba). Utilizando este ensayo se demostró que hSC16.15-ADC1 eliminaba de manera eficiente LU37. En contraste con una concentración > 1.000 ng/ml de ADC de control necesaria para eliminar el 50% de LU37, < 10 ng/ml de hSC16.15-ADC1 eliminó el 50% de LU37 (Figura 17C).

Ejemplo 13

Preparación de conjugados de anticuerpo DLL3-fármaco

[0577] Basándose en los resultados anteriores con saporina y para demostrar aún más la versatilidad de la presente descripción, se prepararon conjugados de anticuerpos anti-DLL3 y fármaco (DLL3-ADC) usando agentes citotóxicos unidos covalentemente. Más específicamente, se prepararon DLL3-ADC que comprendían un enlazador como se describe en el presente documento, o en las referencias inmediatamente a continuación, y dímeros de pirrolobenzodiazepina (PBD) seleccionados que se unen covalentemente a los moduladores descritos (véase, por ejemplo, USPNs. 2011/0256157 y 2012/0078028 y el documento USPN 6.214.345).

[**0578**] Se sintetizaron combinaciones fármaco PBD-enlazador y se purificaron usando técnicas reconocidas en el sector en vista de las referencias citadas. Aunque se emplearon diversos dímeros de PBD y enlazadores para fabricar las combinaciones de fármaco-enlazador seleccionados, cada unidad de enlazador comprendia un resto maleimido terminal con un sulfhidrilo libre. Usando estos enlazadores, se prepararon conjugaciones a través de la reducción parcial del mAb con tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP) seguido de la reacción de reducción de residuos de Cys con la carga útil del maleimido del enlazador.

[**0579**] Más particularmente, el modulador de anticuerpo de DLL3 seleccionado se redujo con 1,3 mol de TCEP por mol de mAb durante 2 horas a 37ºC en Tris HCl 25 mM pH 7,5 y tampón de EDTA 5 mM. La reacción se dejó enfriar a 15ºC y se añadió la carga útil del enlazador en DMSO en una proporción de 2,7 mol/mol mAb, seguido de una cantidad adicional de DMSO a una concentración final de 6% (v/v). La reacción se dejó proceder durante 1 hora. El fármaco-enlazador sin reaccionar se desactivó mediante la adición de un exceso de N-acetil cisteína. El DLL3-ADC (o SC16-ADC) se purificó mediante columna de intercambio iónico utilizando un sistema FPLC AKTA Explorer (GE Healthcare) para eliminar el anticuerpo agregado de alto peso molecular, el codisolvente y moléculas pequeñas. El ADC eluido se sometió a un intercambio de tampón por filtración de flujo tangencial (TFF) en tampón de formulación, seguido por ajuste de la concentración y adición de un detergente. El ADC final se analizó para determinar la concentración de proteína (mediante la medición de UV), la agregación (SEC), la proporción de fármaco con respecto a anticuerpo (DAR) por HPLC de fase inversa (RP), la presencia de anticuerpo no conjugado por HPLC con cromatografía de interacción hidrófoba (HIC), material no proteínico por HPLC RP y citotoxicidad in vitro usando una línea celular que expresaba DLL3.

[0580] Usando el procedimiento anteriormente mencionado, o metodología sustancialmente similar, se generó un número de ADC (es decir, M-[L-D]n) que comprendían varios moduladores de DLL3 y dímeros de PBD y se ensayaron en una variedad de modelos in vivo e in vitro. Para los fines de estos ejemplos y la presente divulgación, tales ADCs generalmente se pueden denominar DLL3-ADC o SC16-ADCs. Los ADC discretos se nombran según la designación del anticuerpo (por ejemplo, SC16.13) y del enlazador-agente citotóxico especifico ADC1, ADC2, etc.

Por lo tanto, los moduladores de ejemplo compatibles con la presente descripción pueden comprender SC16.13-ADC1 o SC16.67-ADC2 donde ADC1 y ADC2 representan los agentes individuales citotóxicos diméricos de PBD (y opcionalmente un enlazador).

Ejemplo 14

Especificidad de la toxicidad mediada por conjugado de anticuerpo anti-DLL3-fármaco

[0581] Para demostrar que la toxicidad de los conjugados de anticuerpo anti-DLL3 y fármaco es específica de células que expresaban DLL3 endógeno, se realizaron experimentos para mostrar que las células tumorales conocidas por tener expresión de DLL3 endógeno ya no son eliminadas por SC16-ADC in vitro cuando la expresión de DLL3 es suprimida silenciando la expresión de proteína DLL3 y su ARNm usando un ARN horquilla corto (shRNA).

[0582] KDY66 es un xenoinjerto derivado del paciente con un carcinoma papilar de células renales que exhibe características neuroendocrinas y expresa la proteína DLL3 y su ARNm (por ejemplo, véase la Figura 7 y la Figura 16B). La expresión de DLL3 se redujo en células KDY66 mediante transducción con shARN dirigido a DLL3 humano lentiviral GIPZ (Thermo Fisher Scientific Inc.) que contenía un shARN anti-DLL3. Más específicamente, el vector lentiviral se generó a través de la transfección de células 293T con un plásmido lentiviral bicistrónico que expresaba shRNA anti-DLL3 (DLL3HP2) o shARN de control no silenciador (DLL3NSHP) en presencia de plásmidos de empaquetamiento viral. Las partículas lentivirales resultantes contenidas en el sobrenadante se concentraron y se recogieron por ultracentrifugación. Estas partículas se utilizaron luego para transducir los cultivos celulares de KDY66 e introducir el shRNA (es decir, DLL3HP2 o NSHP) en el que el shRNA anti-DLL3 se une a mARN de DLL3 endógeno y se dirige para su destrucción evitando de este modo la traducción a proteína DLL3. Ambas construcciones de vector contenían un módulo de expresión de GFP independiente para la verificación de la transducción exitosa y la selección de células transducidas.

[0583] Después de la transducción, la expresión de DLL3 se evaluó por citometría de flujo. Brevemente, se marcó una muestra de una suspensión de un único tipo de células disociadas correspondiente a células transducidas con DLL3HP2 con un modulador de DLL3 (SC16.34) conjugado con Alexa Fluor 647 (Life Technologies) y se analizó en un citómetro de flujo FACS Canto II bajo condiciones estándar. Para demostrar una reducción de la expresión de la proteína DLL3 en la superficie de las células DLL3HP2 transducidas, la intensidad de fluorescencia se comparó con una muestra preparada de manera similar de las células KDY66 DLL3NSHP teñidas con un anticuerpo de control no reactivo (647-IgG1) y células KDY66 DLL3NSHP teñidas con 647-DLL3. Se encontró que las células DLL3NSHP.KDY66 exhibían una expresión de proteínas DLL3 sustancialmente equivalente a las células KDY66 sin tratar (datos no mostrados). Como se ve en la Figura 18A, la expresión en la superficie de la proteína DLL3 se redujo en las células transducidas con DLL3HP2 en comparación con las células no tratadas previamente teñidas con el mismo anticuerpo marcado con AlexaFluor-647.

[**0584**] Con el fin de examinar las consecuencias de la expresión de DLL3 sobre el crecimiento de tumores, se transplantaron célullas DLL3HP2 transducidas ($DLL3^-$) y células KDY66 si tratar ($DLL3^+$) en ratones inmunodeficientes. A partir de la muestra preparada como se ha descrito anteriormente, se seleccionaron células GFP^+ humanas vivas para recoger las células que contienen el shARN anti-DLL3. En cohortes de cinco ratones fueron inyectados (140 células/ratón) células KDY66 o DLL3HP2 sin tratar y el crecimiento tumoral se controló semanalmente. En cada cohorte, dos de los cinco receptores desarrollaron los tumores. La formación de tumores en los dos receptores de DLL3HP2.KDY66 se retrasó aproximadamente 22 días tras la formación de tumores en los dos receptores de KDY66 sin tratar (Figura 18B). Este retraso observado en el crecimiento sugiere que la expresión de DLL3 puede estar conectado a un aumento o aceleración de la formación de tumores, ya que el silenciamiento de DLL3 afectó al crecimiento del tumor.

[0585] Al llegar al volumen apropiado para la aleatorización (~ 160 mm^3), los tumores DLL3HP2 KDY66 y tumores KDY66 sin tratar se xtirparon de ratones receptores y se dispersaron en suspensiones de células de un tipo. La reducción continuada de expresión DLL3 (es decir, no se indujo la expresión de DLL3 durante el crecimiento in vivo) en células DLL3HP2 se confirmó en suspensiones de células tumorales de un tipo mediante citometría de flujo como se describe anteriormente. A este respecto, la Figura 18C muestra que las células transducidas con DLL3HP2 cultivadas in vitro muestran una reducción de expresión de proteína DLL3 cuando se compara con células sin tratar cultivadas en condiciones similares.

[0586] Usando técnicas bioquímicas estándar, se sembraorn células KDY66 sin tratar o células DLL3HP2 KDY66 en placas de 96 pocillos y se cultivaron en medios libres de suero. Se añadió una serie de diluciones de conjugados de anticuerpo-fármaco hSC16.56 humanizado-ADC1 (SC16-ADC1) o IgG anti-hapteno humanizada-ADC1 (como control) producidos como se ha expuesto anteriormente a las células por triplicado. Después de 7 días de exposición a conjugado anticuerpo-fármaco, la cantidad de células vivas se midió con una detección basada en la luminiscencia de ATP en los lisados celulares de cada pocillo (Cell Titer Glo, Promega) sustancialmente como se expone en el Ejemplo 12.

[**058**7] Aunque el 50% de las células KDY66 sin tratar fueron eliminadas por una dosis relativamente baja de 13,27 pM de SC16-ADC, ninguna dosis de SC16-ADC1 fue capaz de eliminar ni el 20% de células de células DLL3HP2.KDY66 (Figuras 18D y 18E). Cabe destacar que la pérdida de la expresión de la proteína DLL3 endógena dio lugar a una pérdida completa de la eliminación in vitro por SC16-ADC1. Esto demuestra que la citotoxicidad de hSC16-ADC1 se dirige específicamente a las células que expresan DLL3 con poca, o ninguna, toxicidad específica.

Ejemplo 15

Los moduladores de DLL3 conjugados suprimen el crecimiento tumoral

[**0588]** Basándose en los resultados anteriormente mencionados, se realizaron estudios para demostrar que los moduladores de DLL3 conjugados de la presente descripción reducen y suprimen el crecimiento de tumores humanos que expresan DLL3 in vivo. A este respecto, se asociaron varios moduladores de anticuerpos murinos seleccionados covalentemente con un agente citotóxico PBD y los ADC resultantes se ensayaron para demostrar su capacidad para suprimir el crecimiento del tumor NTX humano en ratones inmunodeficientes.

[**058**9] Con este fin, se indujo el crecimiento de tumores NTX derivados del paciente subcutáneamente en los flancos de ratones NOD/SCID receptores femeninos usando técnicas reconocidas en la técnica. Los volúmenes del tumor y pesos de los ratones se controlaron dos veces por semana. Cuando los volúmenes del tumor alcanzaron 150-250 mm^3, los ratones fueron asignados aleatoriamente a grupos de tratamiento y se inyectaron con dosis indicadas de SC16-ADC2 o un control de IgG1-anti-hapteno-ADC2 (cada uno producido sustancialmente como se describe en el Ejemplo 13 anterior utilizando el dímero de PBD ADC2) a través de inyección intraperitoneal. Los ratones recibieron tres inyecciones iguales, espaciados uniformemente a lo largo de siete días. Después del tratamiento, los volúmenes tumorales y pesos de los ratones se monitorizaron hasta que los tumores excedieron 800 mm^3 o los ratones cayeron enfermos. Para todas las pruebas, los ratones tratados no mostraron efectos adversos para la salud más allá de los típicamente observados en ratones NOD inmunodeficientes portadores de tumores/SCID.

[0590] La Figura 19 muestra el impacto de los ADC descritos en el crecimiento del tumor en ratones portadores de diferentes tumores pulmonares que presentan características neuroendocrinas (dos cáncer de pulmón de células pequeñas y un cáncer de pulmón de células grandes con características neuroendocrinas). A este respecto, el tratamiento de LU37, un carcinoma pulmonar neuroendocrino de células grandes, con tres moduladores de ejemplo (SC16.13, SC16.46 y SC16.67) conjugados con ADC2 dio lugar a la supresión del crecimiento tumoral que duró al menos 20 días en el caso de SC16.13-ADC2 y SC16.67-ADC2 (figura 19A); en cambio, aunque SC16.46 redujo moderadamente el crecimiento del tumor, exhibió una actividad menor que los otros moduladores ensayados. Del mismo modo, el tratamiento de LU73, un carcinoma de pulmón de células pequeñas, con cuatro moduladores de ejemplo (SC16.4, SC16.13, SC16.15 y SC16.46) produjo remisiones duraderas que duraron, en algunos ejemplos, más allá de 120 días después del tratamiento (Figura 19B). Sin embargo, como con los anticuerpos probados contra LU37, los anticuerpos ensayados contra LU73 variaron un poco en la duración de la represión del tumor. Finalmente, el tratamiento de LU86, otro carcinoma de pulmón de células pequeñas, con dos moduladores conjugados (SC16.46-ADC2 y SC16.67-ADC2) produjo la reducción del tumor con un tiempo hasta producir un avance de 40 días en un caso (SC16.67-ADC2; Figura 19C). Cabe indicar que en la Figura 19C dos de las curvas se solapan sustancialmente (mIgG1-ADC2 y SC16.46-ADC2) y son difíciles de distinguir.

[0591] La sorprendente capacidad de una variedad de moduladores conjugados para retardar drásticamente o suprimir el crecimiento tumoral in vivo durante períodos prolongados valida aún más el uso de DLL3 como una diana terapéutica para el tratamiento de trastornos proliferativos.

Ejemplo 16

Los moduladores DLL3-ADC humanizados suprimen el crecimiento tumoral

[**0592**] Teniendo en cuenta los resultados impresionantes proporcionados por DLL3-ADC2, se realizaron experimentos adicionales para demostrar la eficacia de los moduladores de ADC humanizados de ejemplo en el tratamiento de diversos tipos de tumores (incluyendo cáncer de ovario, pulmón y riñón) in vivo. Específicamente, se conjugaron anticuerpos anti-DLL3 humanizados, seleccionados (hSC16.13, hSC16.15, hSC16.34 y hSC16.56 producidos como se expone en el Ejemplo 8 anterior) (a través de una unidad de enlazador) a dos agentes citotóxicos PBD discretos (ADC1 y ADC2) como se describe anteriormente y se administraron con los controles a ratones inmunodeficientes implantados con tumores NTX, tal como se expone en el Ejemplo anterior. En cada estudio, los volúmenes tumorales y los pesos de ratones de los animales de control se monitorizaron hasta que los tumores excedieron 800 mm^3 o los ratones enfermaron. Los resultados de estos experimentos se presentan en las figuras 20A a 20F.

[0593] Una revisión de las Figuras 20A - 20F muestra que se logró la reducción del volumen del tumor y la remisión duradera en varios tipos de tumores, algunos de los cuales mostraban características neuroendocrinas, después del tratamiento con 1 mg/kg de hSC16-ADC. Por ejemplo, los regímenes de tratamiento, donde la administración se define por las líneas verticales en las figuras en cuestión, producen eliminaciones completas y duraderas de la masa

tumoral en el carcinoma de ovario con características neuroendocrinas (OV26, hSC16.15-ADC2, figura 20A), un carcinoma papilar de células renales con características neuroendocrinas (KDY66, hSC16.34-ADC1, Figura 20E) y tres carcinomas de pulmón de células pequueñas (LU86, hSC16.13-ADC1, Figura 20B), (LU64, hSC16.13-ADC1, figura 20C; LU64, hSC16.13-ADC2 + hSC16.13-ADC1, figura 20D). Se observó ausencia de recurrencia del tumor durante más de 100 días en todos estos ejemplos, y en algunos ejemplos más allá de 225 días después del tratamiento, donde se monitorizaron los ratones durante un período prolongado de tiempo. Además, el tratamiento con los moduladores descritos produjo la reducción del volumen del tumor y la supresión del crecimiento en un xenoinjerto de carcinoma renal de células claras que exhibía altos niveles de DLL3 usando una dosis más baja de 0,5 mg/kg (KDY27, hSC16.56-ADC1, Figura 20F).

[0594] Por último, cabe señalar que ciertos tumores recurrentes permanecieron sensibles a la toxicidad de hSC16-ADC. Ochenta días después del tratamiento inicial con SC16.13-ADC2, se observó recurrencia en LU64 (Figura 20D). El tratamiento de tumores recurrentes con hSC16.13-ADC1 dio lugar a la eliminación de masa tumoral observable que persistió más de 100 días después del segundo tratamiento.

[0595] Una vez más, estos resultados demuestran la sorprendente versatilidad y aplicabilidad de los moduladores de la presente invención en el tratamiento de una variedad de trastornos proliferativos.

Ejemplo 17

Reducción de la frecuencia de células madre cancerosas con conjugados de anticuerpo de DLL3-fármaco

[**0596]** Como se muestra en los ejemplos anteriores, los moduladores descritos son extremadamente eficaces en la supresión del crecimiento tumoral, particularmente en forma de ADC. Por otra parte, como se ha demostrado anteriormente, la expresión de DLL3 se asocia con cáncer de células madre que en general se sabe que son resistentes a los medicamentos e inducen la recurrencia y metástasis del tumor. Por consiguiente, para demostrar que el tratamiento con DLL3-ADC reduce la potencial recurrencia de líneas NTX, se realizaron ensayos de dilución limitante (LDA) in vivo para determinar la frecuencia de células iniciadoras del tumor (TIC) en tumores de cáncer de pulmón de células pequeñas después del tratamiento con hSC16 0,13-ADC1 (denominado SC16-ADC en la figura 21).

[**0597**] Se indujo el crecimiento de tumores de xenoinjerto de cáncer de pulmón de células pequeñas de un paciente (LU95 y LU64) subcutáneamente en ratones huésped inmunodeficientes. Cuando los volúmenes tumorales alcanzaron un valor promedio de 150 mm^3-250 mm^3, los ratones fueron separados al azar en dos grupos de siete ratones. A través de inyección intraperitoneal, se inyectaron los ratones en los días 0, 4 y 7, con IgG1 humana-ADC1 (figuras 21A y 21D, las líneas de puntos verticales) (1 mg/kg; n = 7 ratones) como un control negativo o hSC16.13-ADC1 (1 mg/kg; n = 7 ratones). En el día 8, dos ratones representativos de cada grupo fueron sacrificados y sus tumores se extirparon y se dispersaron en suspensiones de un tipo de célula. Como se muestra en las figuras 21A y 21D, aunque los tumores tratados con hIgG1-ADC1 (IgG1-ADC) continuaron creciendo en los cinco ratones restantes, los volúmenes de los tumores tratados con hSC16.13-ADC1 (SC16-ADC) se redujeron a cero o casi cero en los cinco ratones restantes.

[0598] Usando técnicas estándar de citometría de flujo y un anticuerpo anti-DLL3 marcado, se confirmó que los dos tumores extirpados de cada uno de los dos grupos de tratamiento presentaban la expresión de DLL3 igualmente positiva. Las células tumorales de cada grupo de tratamiento respectivo se agruparon posteriormente y se aislaron las células humanas vivas por FACS utilizando un FACSAria III (Becton Dickenson) según las instrucciones del fabricante y técnicas reconocidas en el sector. Brevemente, las células se marcaron con FITC conjugado con anticuerpos anti-H2Kd murinos y anti-CD45 murino (de BioLegend, Inc.) y después se resuspendieron en 1 μg/ml de DAPI. A continuación, se hizo una selección de la suspensión resultante en condiciones estándar con $DAPI^-$, $mH2Kd^-$ y $mCD45^-$ y se eliminaron las células murinas.

[0599] A continuación se trasplantaron en cohortes de cinco ratones receptores 2.000, 500, 120 o 30 células humanas vivas seleccionadas de los tumores tratados con hSC16.13-ADC1. Para la comparación, se trasplantaron cohortes de cinco ratones receptores con cualquiera de 1000, 250, 60 o 15 células humanas vicvas seleccionadas de los tumores tratados con el control de IgG1-ADC1. Los tumores en los ratones receptores se midieron semanalmente, y los ratones individuales se sacrificaron antes de que los tumores alcanzaran 1500 mm^3. Después de la aparición del crecimiento tumoral, el estudio se terminó después de cuatro semanas consecutivas sin que apareciera un nuevo tumor en ningún ratón adicional. En ese momento, los ratones receptores se puntuaron como positivos o negativos para el crecimiento tumoral, con crecimiento positivo con volúmenes superiores a 100 mm^3.

[**0600]** En todas las dosis células inyectadas, los receptores de células LU95 tratadas con hSC16.13-ADC1 produjeron sólo un tumor en comparación con doce en los receptores de células LU95 tratadas con IgG1-ADC1 (Figura 21B). Del mismo modo, los receptores de células LU64 tratadas con SC16.13-ADC1 produjeron tres tumores, en comparación con 13 tumores en receptores de células LU64 tratadas con IgG1-ADC1 (Figura 21E).

[**0601**] Usando el modelo estadístico de distribución de Poisson (software L-Calc, StemCell Technologies), se

utilizaron dosis de células inyectadas de receptores con y sin tumores 18 semanas post-trasplante se utilizaron para calcular las frecuencias de células iniciadoras del tumor en cada población. El número de TIC por 10.000 células humanas vivas en LU95 se redujo más de 100 veces, de 78,1 en los tumores tratados con IgG1-ADC a 0,769 en los tumores tratados con hSC16.13-ADC1 (figura 21C, de 1:128 en los tratados con el control a 1:12.998 en los tratados con el modulador). En LU64, el número de TIC se redujo 16,6 veces, de 47,4 TIC a 2,86 TIC por 10.000 células humanas vivas en los tumores tratados con IgG1-ADC1 o hSC16.13-ADC1, respectivamente (figura 21F, de 1:211 células en los tratados con el control tratado a 1:3500 en slos tratados con el modulador). Esta reducción sustancial en la frecuencia de TIC (por ejemplo, células madre cancerosas) demuestra que, además de reducir los volúmenes tumorales como previamente se ha demostrado, el modulador de la presente descripción reduce significativamente y específicamente las poblaciones de células madre cancerosas y, por extensión, el potencial de recurrencia, metástasis y recrecimiento de los tumores. Esta reducción del potencial de recurrencia y recrecimiento queda claramente reflejada por la supervivencia significativa sin tumor observada en los Ejemplos previamente descritos.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0602]

<110> STEM CENTRX, INC.

<120> NUEVOS MODULADORES Y PROCEDIMIENTOS DE USO

<130> 11200.0013-00304

<140>
<141>

<150> 61/719,803
<151> 2012-10-29

<150> 61/603,173
<151> 2012-02-24

<160> 413

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 2387
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 1
agatataagg cttggaagcc agcagctgcg actcccgaga ccccccccacc agaaggccat 60

ggtctcccca cggatgtccg ggctcctctc ccagactgtg atcctagcgc tcattttcct 120

cccccagaca cggcccgctg gcgtcttcga gctgcagatc cactctttcg ggccgggtcc 180

aggccctggg gccccgcggt ccccctgcag cgcccggctc ccctgccgcc tcttcttcag 240

agtctgcctg aagcctgggc tctcagagga ggccgccgag tccccgtgcg ccctgggcgc 300

ggcgctgagt gcgcgcggac cggtctacac cgagcagccc ggagcgcccg cgcctgatct 360

cccactgccc gacggcctct tgcaggtgcc cttccgggac gcctggcctg gcaccttctc 420

tttcatcatc gaaacctgga gagaggagtt aggagaccag attggagggc ccgcctggag 480

cctgctggcg cgcgtggctg gcaggcggcg cttggcagcc ggaggcccgt gggcccggga 540

cattcagcgc gcaggcgcct gggagctgcg cttctcgtac cgcgcgcgct gcgagccgcc 600

tgccgtcggg accgcgtgca cgcgcctctg ccgtccgcgc agcgcccccct cgcggtgcgg 660

tccgggactg cgcccctgcg caccgctcga ggacgaatgt gaggcgccgc tggtgtgccg 720

agcaggctgc agccctgagc atggcttctg tgaacagccc ggtgaatgcc gatgcctaga 780

gggctggact ggacccctct gcacggtccc tgtctccacc agcagctgcc tcagccccag 840

gggcccgtcc tctgctacca ccggatgcct tgtccctggg cctgggccct gtgacgggaa 900

cccgtgtgcc aatggaggca gctgtagtga gacacccagg tcctttgaat gcacctgccc 960

gcgtgggttc tacgggctgc ggtgtgaggt gagcggggtg acatgtgcag atggaccctg 1020

cttcaacggc ggcttgtgtg tcgggggtgc agaccctgac tctgcctaca tctgccactg 1080

cccacccggt ttccaaggct ccaactgtga gaagagggtg gaccggtgca gcctgcagcc 1140

atgccgcaat ggcggactct gcctggacct gggccacgcc ctgcgctgcc gctgccgcgc 1200

cggcttcgcg ggtcctcgct gcgagcacga cctggacgac tgcgcgggcc gcgcctgcgc 1260

taacggcggc acgtgtgtgg agggcggcgg cgcgcaccgc tgctcctgcg cgctgggctt 1320

cggcggccgc gactgccgcg agcgcgcgga cccgtgcgcc gcgcgcccct gtgctcacgg 1380

cggccgctgc tacgcccact tctccggcct cgtctgcgct tgcgctcccg gctacatggg 1440

agcgcggtgt gagttcccag tgcaccccga cggcgcaagc gccttgcccg cggccccgcc 1500

gggcctcagg cccggggacc ctcagcgcta ccttttgcct ccggctctgg gactgctcgt 1560

ggccgcgggc gtggccggcg ctgcgctctt gctggtccac gtgcgccgcc gtggccactc 1620

ccaggatgct gggtctcgct tgctggctgg gaccccggag ccgtcagtcc acgcactccc 1680

ggatgcactc aacaacctaa ggacgcagga gggttccggg gatggtccga gctcgtccgt 1740

agattggaat cgccctgaag atgtagaccc tcaagggatt tatgtcatat ctgctccttc 1800

catctacgct cgggaggtag cgacgcccct tttccccccg ctacacactg ggcgcgctgg 1860

gcagaggcag cacctgcttt ttccctaccc ttcctcgatt ctgtccgtga aatgaattgg 1920

gtagagtctc tggaaggttt taagcccatt ttcagttcta acttactttc atcctatttt 1980

gcatccctct tatcgttttg agctacctgc catcttctct ttgaaaaacc tatgggcttg 2040

aggaggtcac gatgccgact ccgccagagc ttttccactg attgtactca gcggggaggc 2100

aggggaggca gaggggcagc ctctctaatg cttcctactc attttgtttc taggcctgac 2160

gcgtctcctc catccgcacc tggagtcaga gcgtggattt ttgtatttgc tcggtggtgc 2220

ccagtctctg ccccagaggc tttggagttc aatcttgaag gggtgtctgg gggaacttta 2280

ctgttgcaag ttgtaaataa tggttattta tatcctattt tttctcaccc catctctcta 2340

gaaacaccta taaaggctat tattgtgatc agttttgact aacaaaa 2387

<210> 2
<211> 2052
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 2
agatataagg cttggaagcc agcagctgcg actcccgaga ccccccccacc agaaggccat 60

ggtctcccca cggatgtccg ggctcctctc ccagactgtg atcctagcgc tcattttcct 120

cccccagaca cggcccgctg gcgtcttcga gctgcagatc cactctttcg ggccgggtcc 180

aggccctggg gccccgcggt ccccctgcag cgcccggctc ccctgccgcc tcttcttcag 240

agtctgcctg aagcctgggc tctcagagga ggccgccgag tccccgtgcg ccctgggcgc 300

ggcgctgagt gcgcgcggac cggtctacac cgagcagccc ggagcgcccg cgcctgatct 360

cccactgccc gacggcctct tgcaggtgcc cttccgggac gcctggcctg gcaccttctc 420

tttcatcatc gaaacctgga gagaggagtt aggagaccag attggagggc ccgcctggag 480

cctgctggcg cgcgtggctg gcaggcggcg cttggcagcc ggaggcccgt gggcccggga 540

cattcagcgc gcaggcgcct gggagctgcg cttctcgtac cgcgcgcgct gcgagccgcc 600

tgccgtcggg accgcgtgca cgcgcctctg ccgtccgcgc agcgcccccc cgcggtgcgg 660

tccgggactg cgcccctgcg caccgctcga ggacgaatgt gaggcgccgc tggtgtgccg 720

agcaggctgc agccctgagc atggcttctg tgaacagccc ggtgaatgcc gatgcctaga 780

gggctggact ggacccctct gcacggtccc tgtctccacc agcagctgcc tcagccccag 840

gggcccgtcc tctgctacca ccggatgcct tgtccctggg cctgggccct gtgacgggaa 900

cccgtgtgcc aatggaggca gctgtagtga gacacccagg tcctttgaat gcacctgccc 960

gcgtgggttc tacgggctgc ggtgtgaggt gagcggggtg acatgtgcag atggaccctg 1020

cttcaacggc ggcttgtgtg tcgggggtgc agaccctgac tctgcctaca tctgccactg 1080

cccacccggt ttccaaggct ccaactgtga gaagagggtg gaccggtgca gcctgcagcc 1140

atgccgcaat ggcggactct gcctggacct gggccacgcc ctgcgctgcc gctgccgcgc 1200

cggcttcgcg ggtcctcgct gcgagcacga cctggacgac tgcgcgggcc gcgcctgcgc 1260

taacggcggc acgtgtgtgg agggcggcgg cgcgcaccgc tgctcctgcg cgctgggctt 1320

cggcggccgc gactgccgcg agcgcgcgga cccgtgcgcc gcgcgccccc gtgctcacgg 1380

cggccgctgc tacgcccact tctccggcct cgtctgcgct tgcgctcccg gctacatggg 1440

agcgcggtgt gagttcccag tgcaccccga cggcgcaagc gccttgcccg cggccccgcc 1500

gggcctcagg cccggggacc ctcagcgcta ccttttgcct ccggctctgg gactgctcgt 1560

ggccgcgggc gtggccggcg ctgcgctctt gctggtccac gtgcgccgcc gtggccactc 1620

ccaggatgct gggtctcgct tgctggctgg gaccccggag ccgtcagtcc acgcactccc 1680

ggatgcactc aacaacctaa ggacgcagga gggttccggg gatggtccga gctcgtccgt 1740

agattggaat cgccctgaag atgtagaccc tcaagggatt tatgtcatat ctgctccttc 1800

catctacgct cgggaggcct gacgcgtctc ctccatccgc acctggagtc agagcgtgga 1860

tttttgtatt tgctcggtgg tgcccagtct ctgccccaga ggctttggag ttcaatcttg 1920

aaggggtgtc tgggggaact ttactgttgc aagttgtaaa taatggttat ttatatccta 1980

ttttttctca ccccatctct ctagaaacac ctataaaggc tattattgtg atcagttttg 2040

actaacaaaa aa 2052

<210> 3
<211> 618
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 3

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

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
            20                  25                  30

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser
        35                  40                  45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu
    50                  55                  60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly
65                  70                  75                  80

Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala
                85                  90                  95

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe
            100                 105                 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg
        115                 120                 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala
    130                 135                 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg
145                 150                 155                 160

Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala
                165                 170                 175

Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg
            180                 185                 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala
        195                 200                 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys
    210                 215                 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser
                245                 250                 255

Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val
            260                 265                 270
```

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser
275 280 285

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
290 295 300

Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro
305 310 315 320

Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala
325 330 335

Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys
340 345 350

Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys
355 360 365

Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala
370 375 380

Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys
385 390 395 400

Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser
405 410 415

Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro
420 425 430

Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe
435 440 445

Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys
450 455 460

Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro
465 470 475 480

Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
485 490 495

Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
500 505 510

Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
515 520 525

Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu
530 535 540

Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser
545 550 555 560

Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val
565 570 575

Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Thr Pro Leu Phe
580 585 590

Pro Pro Leu His Thr Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln His Leu Leu Phe
595 600 605

Pro Tyr Pro Ser Ser Ile Leu Ser Val Lys
610 615

<210> 4
<211> 587
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 4
Met Val Ser Pro Arg Met Ser Gly Leu Leu Ser Gln Thr Val Ile Leu
1 5 10 15

Ala Leu Ile Phe Leu Pro Gln Thr Arg Pro Ala Gly Val Phe Glu Leu
20 25 30

Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser
35 40 45

Pro Cys Ser Ala Arg Leu Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu
50 55 60

Lys Pro Gly Leu Ser Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly
65 70 75 80

Ala Ala Leu Ser Ala Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Gly Ala
85 90 95

Pro Ala Pro Asp Leu Pro Leu Pro Asp Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe
100 105 110

Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Phe Ile Ile Glu Thr Trp Arg
115 120 125

Glu Glu Leu Gly Asp Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala
130 135 140

Arg Val Ala Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg
145 150 155 160

```
Asp Ile Gln Arg Ala Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala
                165                 170                 175

Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg
            180                 185                 190

Pro Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala
        195                 200                 205

Pro Leu Glu Asp Glu Cys Glu Ala Pro Leu Val Cys Arg Ala Gly Cys
    210                 215                 220

Ser Pro Glu His Gly Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu
225                 230                 235                 240

Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val Pro Val Ser Thr Ser Ser
                245                 250                 255

Cys Leu Ser Pro Arg Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val
            260                 265                 270

Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser
        275                 280                 285

Cys Ser Glu Thr Pro Arg Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe
    290                 295                 300

Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro
305                 310                 315                 320

Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala
                325                 330                 335

Tyr Ile Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys
            340                 345                 350

Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys
        355                 360                 365

Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala
    370                 375                 380

Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys
385                 390                 395                 400

Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser
                405                 410                 415

Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro
            420                 425                 430
```

Cys Ala Ala Arg Pro Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe
435 440 445

Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys
450 455 460

Glu Phe Pro Val His Pro Asp Gly Ala Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro
465 470 475 480

Pro Gly Leu Arg Pro Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala
485 490 495

Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu
500 505 510

Val His Val Arg Arg Arg Gly His Ser Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu
515 520 525

Leu Ala Gly Thr Pro Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu
530 535 540

Asn Asn Leu Arg Thr Gln Glu Gly Ser Gly Asp Gly Pro Ser Ser Ser
545 550 555 560

Val Asp Trp Asn Arg Pro Glu Asp Val Asp Pro Gln Gly Ile Tyr Val
565 570 575

Ile Ser Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu Ala
580 585

<210> 5
<211> 1686
<212> ADN
<213> Mus sp.

<400> 5
gctggtgtct tcgagctaca aattcattct ttcgggccag gcccaggcct cgggacccca 60

cgctcccccc gcaacgcccg aggcccttgc cgcctcttct tcagggtctg cctgaagccc 120

ggagtctccc aggaggccac cgagtccctg tgcgccctgg gcgcagcact gagcacgagc 180

gtcccggtct atacggagca ccccggagag tcagcggctg ccctgccgct gcctgatggc 240

ctcgtacgtg tgcccttccg cgatgcttgg ccgggcacct tctccctcgt cattgaaacc 300

tggagagagc agctgggaga gcatgctgga gggcccgcct ggaacctgct agcacgtgtg 360

gtcggccgta gacgcctggc ggctgggggc ccgtgggccc gcgatgtgca gcgcacaggc 420

acatgggagt tgcacttctc ctaccgcgcg cggtgcgagc cgcccgccgt cggggccgcc 480

tgcgcgcgcc tgtgccgctc acgcagtgcc ccctcgcggt gtggcccggg actgcgaccc 540

tgcacgccat tcccagacga gtgcgaagcc ccgtctgtgt gtcgaccagg ctgcagcccc 600

gagcacggct actgtgaaga gcctgatgaa tgccgttgcc tggagggctg gactggaccc 660

ctctgcacgg tccctgtctc caccagtagc tgcctgaact ccagggttcc tggtcctgcc 720

agcactggat gccttttacc tgggcctgga ccttgtgatg ggaacccatg tgccaatggg 780

ggcagctgta gtgaaacctc tggctccttt gaatgtgcct gtccccgggg attctacggg 840

cttcgatgtg aggtgagcgg ggtcacgtgc gcagatggac cctgcttcaa tggcggcttg 900

tgtgttggcg gtgaagatcc tgactctgcc tatgtctgtc attgcccacc tggtttccaa 960

ggctctaact gtgagaagag ggtggaccgc tgtagcctgc agccatgtca gaatggcggc 1020

ctctgcctgg acctgggcca cgcgttgcgc tgccgctgtc gcgcgggatt cgccgggccg 1080

cgctgcgagc acgacctgga cgactgcgcc ggccgcgcct gtgccaacgg cggcacgtgc 1140

gtggagggcg gcggctcgcg ccgctgctcc tgtgcgctgg gcttcggcgg gcgcgactgc 1200

cgagaacgcg ccgacccctg cgcctcccgc ccctgcgcgc atggaggccg ttgctacgcc 1260

cacttctctg gcctggtctg cgcctgcgcg cccggctaca tgggcgtgag atgcgagttc 1320

gctgtgcgcc cggacggcgc ggacgcggtg cccgccgccc cgcggggcct gaggcaggcg 1380

gatccacagc gctttcttct gcctcccgcc ttggggctgc tggtggccgc cggtttggct 1440

ggcgccgcac tcttggtcat ccacgttcgc cgccgaggtc ctggccagga taccgggact 1500

cgcctgcttt ctgggacccg ggagccttcg gtccacacgc tcccggatgc actcaacaac 1560

ctgaggttac aagacggtgc tggggatggc cccagttcgt cggctgactg gaatcatcct 1620

gaagatggag actctagatc catttatgtc ataccagccc cttccattta tgcacgagag 1680

gcctga 1686

<210> 6
<211> 561
<212> PRT
<213> Mus sp.

<400> 6

Ala Gly Val Phe Glu Leu Gln Ile His Ser Phe Gly Pro Gly Pro Gly
1 5 10 15

Leu Gly Thr Pro Arg Ser Pro Cys Asn Ala Arg Gly Pro Cys Arg Leu
20 25 30

Phe Phe Arg Val Cys Leu Lys Pro Gly Val Ser Gln Glu Ala Thr Glu
35 40 45

Ser Leu Cys Ala Leu Gly Ala Ala Leu Ser Thr Ser Val Pro Val Tyr
50 55 60

Thr Glu His Pro Gly Glu Ser Ala Ala Ala Leu Pro Leu Pro Asp Gly
65 70 75 80

Leu Val Arg Val Pro Phe Arg Asp Ala Trp Pro Gly Thr Phe Ser Leu
85 90 95

Val Ile Glu Thr Trp Arg Glu Gln Leu Gly Glu His Ala Gly Gly Pro

100 105 110

Ala Trp Asn Leu Leu Ala Arg Val Val Gly Arg Arg Arg Leu Ala Ala
115 120 125

Gly Gly Pro Trp Ala Arg Asp Val Gln Arg Thr Gly Thr Trp Glu Leu
130 135 140

His Phe Ser Tyr Arg Ala Arg Cys Glu Pro Pro Ala Val Gly Ala Ala
145 150 155 160

Cys Ala Arg Leu Cys Arg Ser Arg Ser Ala Pro Ser Arg Cys Gly Pro
165 170 175

Gly Leu Arg Pro Cys Thr Pro Phe Pro Asp Glu Cys Glu Ala Pro Ser
180 185 190

Val Cys Arg Pro Gly Cys Ser Pro Glu His Gly Tyr Cys Glu Glu Pro
195 200 205

Asp Glu Cys Arg Cys Leu Glu Gly Trp Thr Gly Pro Leu Cys Thr Val
210 215 220

Pro Val Ser Thr Ser Ser Cys Leu Asn Ser Arg Val Pro Gly Pro Ala
225 230 235 240

Ser Thr Gly Cys Leu Leu Pro Gly Pro Gly Pro Cys Asp Gly Asn Pro
245 250 255

Cys Ala Asn Gly Gly Ser Cys Ser Glu Thr Ser Gly Ser Phe Glu Cys
260 265 270

Ala Cys Pro Arg Gly Phe Tyr Gly Leu Arg Cys Glu Val Ser Gly Val
275 280 285

Thr Cys Ala Asp Gly Pro Cys Phe Asn Gly Gly Leu Cys Val Gly Gly
290 295 300

Glu Asp Pro Asp Ser Ala Tyr Val Cys His Cys Pro Pro Gly Phe Gln
305 310 315 320

Gly Ser Asn Cys Glu Lys Arg Val Asp Arg Cys Ser Leu Gln Pro Cys
325 330 335

Gln Asn Gly Gly Leu Cys Leu Asp Leu Gly His Ala Leu Arg Cys Arg
340 345 350

Cys Arg Ala Gly Phe Ala Gly Pro Arg Cys Glu His Asp Leu Asp Asp
355 360 365

Cys Ala Gly Arg Ala Cys Ala Asn Gly Gly Thr Cys Val Glu Gly Gly

370 375 380

Gly Ser Arg Arg Cys Ser Cys Ala Leu Gly Phe Gly Gly Arg Asp Cys
385 390 395 400

Arg Glu Arg Ala Asp Pro Cys Ala Ser Arg Pro Cys Ala His Gly Gly
405 410 415

Arg Cys Tyr Ala His Phe Ser Gly Leu Val Cys Ala Cys Ala Pro Gly
420 425 430

Tyr Met Gly Val Arg Cys Glu Phe Ala Val Arg Pro Asp Gly Ala Asp
435 440 445

Ala Val Pro Ala Ala Pro Arg Gly Leu Arg Gln Ala Asp Pro Gln Arg
450 455 460

Phe Leu Leu Pro Pro Ala Leu Gly Leu Leu Val Ala Ala Gly Leu Ala
465 470 475 480

Gly Ala Ala Leu Leu Val Ile His Val Arg Arg Arg Gly Pro Gly Gln
485 490 495

Asp Thr Gly Thr Arg Leu Leu Ser Gly Thr Arg Glu Pro Ser Val His
500 505 510

Thr Leu Pro Asp Ala Leu Asn Asn Leu Arg Leu Gln Asp Gly Ala Gly
515 520 525

Asp Gly Pro Ser Ser Ser Ala Asp Trp Asn His Pro Glu Asp Gly Asp
530 535 540

Ser Arg Ser Ile Tyr Val Ile Pro Ala Pro Ser Ile Tyr Ala Arg Glu
545 550 555 560

Ala

<210> 7
<211> 1794
<212> ADN
<213> Macaca fascicularis

<400> 7
ccccaagcca ggcccgctgg cgtgttcgaa ctgcagatcc atagcttcgg ccctggccct 60

ggacccggag cccctagaag cccttgttcc gctagaggcc cctgcagact gttcttcaga 120

gtctgcctga agcctggcct gagcgaggag gctgctgaga gcccttgtgc tctgggagct 180

gccctcagcg ctaggggccc tgtctacacc gagcaacctg aggctcccgc tcccgatctg 240

cctctcccta acggcctgct gcaggtgccc ttcagggatg cttggcccgg aaccttcagc 300

ctcatcatcg agacctggag ggaggaactc ggagaccaga ttggaggacc cgcctggtcc 360

ctgctcgcta gagtgacaag aagaagaagg ctggctgctg gcggaccttg ggctagagat 420

atccagagag ctggcgcctg ggagctcagg ttcagctaca gggccagatg tgagctccct 480

gccgtgggca ccgcttgtac caggctgtgt aggcccagat ccgccccttc cagatgtggc 540

cccggactca gaccttgcgc tcctctcgag gacgagtgtg aagctcctcc cgtctgtagg 600

gccggatgca gcctcgagca cggcttctgt gagcagcctg gcgaatgtag gtgcctcgaa 660

ggctggaccg gccctctctg tatggtgcct gtctccacct cctcctgtct cggactgagg 720

ggcccttcct ccgctacaac cggatgtctg gtccctggac ctggaccttg cgacggaaac 780

ccttgtgcca acggaggctc ctgtagcgag acccccggaa gctttgaatg tacctgcccc 840

aggggctttt acggcctcag atgcgaggtc agcggagtca catgcgccga cggaccctgc 900

tttaatggag gactctgcgt gggaggagcc gaccctgata gcgcttacat ctgtcactgt 960

ccccccggct ttcagggctc caactgcgag aagagggtcg acaggtgctc cctgcaaccc 1020

tgtagaaatg gcggcctctg cctggatctg ggacatgctc tcaggtgcag atgtagagct 1080

ggattcgccg gacccaggtg cgagcatgat ctcgacgatt gtgctggcag ggcctgcgct 1140

aatggaggaa catgtgtgga aggaggcgga gcccacagat gcagctgcgc tctcggcttc 1200

ggcggaagag actgcagaga gagggctgac ccttgtgccg ccaggccttg tgctcatggc 1260

ggaaggtgct acgcccattt ctccggactc gtgtgcgcct gcgcccctgg atatatgggc 1320

gctaggtgcg agtttcccgt ccaccctgat ggagtcagcg ctctccctgc cgctcctcct 1380

ggactgagac ctggagatcc tcagagatac ctgctccctc ctgccctcgg actcctggtc 1440

gctgctggag tcgctggagc cgctctcctc ctgggacacg tcaggagaag aggccacgcc 1500

caggatgctg gaagcagact gctggccgga acacccgagc cttccgtcca tgccctgcct 1560

gacgccctca acaacctgag gacccaggag ggccctggag atgtgcctag cagctccgtc 1620

gactggaaca gacctgagga tgtggactcc aggggcatct acgtgatcag cgcccctcc 1680

atctatgcca gggaggtcgc catgcccctc tttcctcctc tgcatacagg cagagccggc 1740

cagagacaga acctgctctt cccctacccc agcagcatcc tgtccgtgaa gtga 1794

<210> 8
<211> 597
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis

<400> 8

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

Gly Pro Gly Pro Gly Pro Gly Ala Pro Arg Ser Pro Cys Ser Ala Arg
20 25 30

Gly Pro Cys Arg Leu Phe Phe Arg Val Cys Leu Lys Pro Gly Leu Ser
35 40 45

```
Glu Glu Ala Ala Glu Ser Pro Cys Ala Leu Gly Ala Ala Leu Ser Ala
 50                  55                  60

Arg Gly Pro Val Tyr Thr Glu Gln Pro Glu Ala Pro Ala Pro Asp Leu
65                  70                  75                  80

Pro Leu Pro Asn Gly Leu Leu Gln Val Pro Phe Arg Asp Ala Trp Pro
                85                  90                  95

Gly Thr Phe Ser Leu Ile Ile Glu Thr Trp Arg Glu Glu Leu Gly Asp
            100                 105                 110

Gln Ile Gly Gly Pro Ala Trp Ser Leu Leu Ala Arg Val Thr Arg Arg
        115                 120                 125

Arg Arg Leu Ala Ala Gly Gly Pro Trp Ala Arg Asp Ile Gln Arg Ala
    130                 135                 140

Gly Ala Trp Glu Leu Arg Phe Ser Tyr Arg Ala Arg Cys Glu Leu Pro
145                 150                 155                 160

Ala Val Gly Thr Ala Cys Thr Arg Leu Cys Arg Pro Arg Ser Ala Pro
                165                 170                 175

Ser Arg Cys Gly Pro Gly Leu Arg Pro Cys Ala Pro Leu Glu Asp Glu
            180                 185                 190

Cys Glu Ala Pro Pro Val Cys Arg Ala Gly Cys Ser Leu Glu His Gly
        195                 200                 205

Phe Cys Glu Gln Pro Gly Glu Cys Arg Cys Leu Glu Gly Trp Thr Gly
    210                 215                 220

Pro Leu Cys Met Val Pro Val Ser Thr Ser Ser Cys Leu Gly Leu Arg
225                 230                 235                 240

Gly Pro Ser Ser Ala Thr Thr Gly Cys Leu Val Pro Gly Pro Gly Pro
                245                 250                 255

Cys Asp Gly Asn Pro Cys Ala Asn Gly Gly Ser Cys Ser Glu Thr Pro
            260                 265                 270

Gly Ser Phe Glu Cys Thr Cys Pro Arg Gly Phe Tyr Gly Leu Arg Cys
        275                 280                 285

Glu Val Ser Gly Val Thr Cys Ala Asp Gly Pro Cys Phe Asn Gly Gly
    290                 295                 300

Leu Cys Val Gly Gly Ala Asp Pro Asp Ser Ala Tyr Ile Cys His Cys
305                 310                 315                 320
```

```
Pro Pro Gly Phe Gln Gly Ser Asn Cys Glu Lys Arg Val Asp Arg Cys
                325                 330                 335

Ser Leu Gln Pro Cys Arg Asn Gly Gly Leu Cys Leu Asp Leu Gly His
            340                 345                 350

Ala Leu Arg Cys Arg Cys Arg Ala Gly Phe Ala Gly Pro Arg Cys Glu
        355                 360                 365

His Asp Leu Asp Asp Cys Ala Gly Arg Ala Cys Ala Asn Gly Gly Thr
    370                 375                 380

Cys Val Glu Gly Gly Gly Ala His Arg Cys Ser Cys Ala Leu Gly Phe
385                 390                 395                 400

Gly Gly Arg Asp Cys Arg Glu Arg Ala Asp Pro Cys Ala Ala Arg Pro
                405                 410                 415

Cys Ala His Gly Gly Arg Cys Tyr Ala His Phe Ser Gly Leu Val Cys
            420                 425                 430

Ala Cys Ala Pro Gly Tyr Met Gly Ala Arg Cys Glu Phe Pro Val His
        435                 440                 445

Pro Asp Gly Val Ser Ala Leu Pro Ala Ala Pro Pro Gly Leu Arg Pro
    450                 455                 460

Gly Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Leu Pro Pro Ala Leu Gly Leu Leu Val
465                 470                 475                 480

Ala Ala Gly Val Ala Gly Ala Ala Leu Leu Leu Gly His Val Arg Arg
                485                 490                 495

Arg Gly His Ala Gln Asp Ala Gly Ser Arg Leu Leu Ala Gly Thr Pro
            500                 505                 510

Glu Pro Ser Val His Ala Leu Pro Asp Ala Leu Asn Asn Leu Arg Thr
        515                 520                 525

Gln Glu Gly Pro Gly Asp Val Pro Ser Ser Ser Val Asp Trp Asn Arg
    530                 535                 540

Pro Glu Asp Val Asp Ser Arg Gly Ile Tyr Val Ile Ser Ala Pro Ser
545                 550                 555                 560

Ile Tyr Ala Arg Glu Val Ala Met Pro Leu Phe Pro Pro Leu His Thr
                565                 570                 575

Gly Arg Ala Gly Gln Arg Gln Asn Leu Leu Phe Pro Tyr Pro Ser Ser
            580                 585                 590
```

Ile Leu Ser Val Lys
595

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 9
Gln Pro Gly Ala Pro
1 5

<210> 10
<211> 4
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> cualquier aminoácido

<400> 10
Gly Xaa Arg Pro
1

<210> 11

<400> 11
000

<210> 12

<400> 12
000

<210> 13

<400> 13
000

<210> 14

<400> 14
000

<210> 15

<400> 15
000

<210> 16

<400> 16
000

<210> 17

<400> 17

000

<210> 18

<400> 18
000

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 20
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Phe Phe Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

Phe Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 21
<211> 123
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 21
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Ala Asp Tyr Gly Gly Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 22
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Met Leu Pro Trp
85 90 95

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

<210> 23

<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 23
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Gly Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 24
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 24
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Thr Arg Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 25
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 25
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Val Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 26
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 26
Asn Ile Met Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

<210> 27
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 27
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Lys Met His Trp Val Lys Gln Ser His Val Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Ala Thr Ser Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Arg Tyr Asp Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 28
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 28
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 29
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 29
Gln Ala Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Asn Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 30
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético" polypeptide"

<400> 30
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 31
<211> 120
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 31
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Ser Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Val
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Leu Val Asp Asp Leu Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 32
Asp Val Glu Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 33
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 33
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 34
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Val Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 35
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 35
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 36
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
85 90 95

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

<210> 37
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 37
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 38
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Ile Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 39
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 39
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Ala Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Ala Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Tyr Ser Asn Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 40
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 40
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Pro Gly Ile Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Asn Leu Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 41
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 41

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Asp Gly Glu Thr Lys Tyr Ala Pro Asn Phe
50 55 60

Gln Asp Lys Ala Thr Ile Thr Thr Asp Ser Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Tyr Gly Asn Tyr Val Arg His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 42
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 42
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Asp His Tyr Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 43
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 43
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Val Arg Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Gly Asn His
20 25 30

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Thr Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Arg Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr His Glu Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 113
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 44
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 45
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 45
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

Ala Met Gly Ile Tyr Asn Tyr Asp Gly Ser Arg Tyr Tyr Ser Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 46
<211> 105
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 46
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Lys Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Val His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Tyr Thr Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu
100 105

<210> 47
<211> 120
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 47
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Gly Asn Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ser Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 48
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Arg
20 25 30

Tyr Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Ile Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Ser Tyr Phe Cys His Gln Trp Ser Asn Tyr Pro
85 90 95

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

<210> 49
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 49
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asn Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Glu Thr Ser Asn Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Thr Asn Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe
85 90 95

Cys Val Gln Ile Gly Arg Asp Tyr Ser Asn Tyr Ala Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 50
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 50
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 51
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 51
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Glu Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Asn Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 52
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 52
Asp Val Glu Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Ser Asp Ser
20 25 30

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

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

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Trp Gln Gly

85 90 95

Lys His Phe Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 53
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 53
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Ser Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Val Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Met Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Glu Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

<210> 54
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 54
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Val Ser Arg Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Leu Tyr Pro Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 55
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 55
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Asp Gly Gly Tyr Asp Asp Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 56
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 56
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Thr Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Thr Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Phe His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 57
<211> 120
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 57
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Lys Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Val Ser Lys Asp Thr Ser Ser Asn Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Thr Val Asp Ala Ala Asp Thr Gly Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Asp Gly His Pro Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 58
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 58
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Asn Ile Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 59
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 59
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Gly
35 40 45

Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 60
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 60
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 61
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 61
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Arg Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 62
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 62
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 63
Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
1 5 10 15

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

Asp Tyr Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu
35 40 45

Trp Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Phe Tyr Tyr Gly Ser Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 64
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Val Thr Thr Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Arg Cys Ile Thr Thr Pro Asp Ile Asp Asp Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Leu Leu Ile

35 40 45

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Val Phe Thr Ile Glu Asn Thr Leu Ser
65 70 75 80

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

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

<210> 65
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 65
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Ser Gly Tyr Thr Glu Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Lys Gly Ser Asn Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 66
<211> 104
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 66
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Asn Tyr Met
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Thr Trp Thr Phe Gly
85 90 95

Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100

<210> 67
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 67
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Thr Val Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Pro Thr Gly Tyr Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 68
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 68
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ile Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Glu Arg Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 69
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 69
Glu Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Phe Gly Gly
1 5 10 15

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

Trp Met Asp Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Arg Asn Lys Ala Asn Asn His Ala Thr Tyr Tyr Pro Glu
50 55 60

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

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Gly Tyr Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 70
Asp Val Leu Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 71
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 71
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Gly Met Gln Trp Val Gln Lys Met Pro Gly Lys Gly Phe Lys Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Glu Pro Lys Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Ser Asn Leu Lys Asp Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ala Pro Leu Trp Ser Asp Ser Ser Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 72
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 72
Glu Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Gln Ala Thr Gln Asp Ile Val Lys Asn
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr His Cys Leu Gln Phe Tyr Glu Phe Pro Phe

85 90 95

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

<210> 73
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 73
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Asp Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr His Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Val Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Thr Thr Ala His
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Pro Tyr Asp Tyr Asn Asp Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

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

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Thr Lys Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asn Tyr Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105 110

<210> 75
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 75
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Arg Phe
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser Pro Glu Asn Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Thr Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Thr Arg Gly Tyr Gly Ser Asn Cys Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Thr
115

<210> 76
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 76
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 77
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 77
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asn Thr Lys Tyr Ser Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Tyr Asp Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 78
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 78
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Thr Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asn Thr Leu Arg Thr
85 90 95

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

<210> 79
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 79
Glu Val Gln Leu Val Glu Cys Gly Gly Cys Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Glu Ile Ser Ile Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Val Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 80
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 80
Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Met Phe Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Gln Arg Asn Ala Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 81
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 81
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

Ala Ile His Trp Phe Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 82
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 82
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 83
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 83
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 84
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp

20 25 30

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

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Ser Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
85 90 95

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

<210> 85
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 85
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Ala Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

Leu Gln Ile Ile Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 86
<211> 107

<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 86
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Phe
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Lys Ile Arg
100 105

<210> 87
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 87
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ala Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gln Ala Ile Gly Thr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 88
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 88
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ser Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Arg
100 105

<210> 89
<211> 120
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 89
Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Arg Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Thr Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Asp Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 90
<211> 113
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 90
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Thr Ser Ser Leu Ala Met Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

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

Lys

<210> 91
<211> 120
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 91
Glu Val Leu Leu Gln Arg Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Thr Tyr Asn Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Leu Arg Tyr Gly Gly His Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 92
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 92
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Phe
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Thr Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Gln Glu Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 93
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 93
Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp His Ile Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Arg Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 94
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 94
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 95
<211> 114
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 95
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Thr Glu Leu Leu Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Glu Ile Leu Pro Gly Ser Gly Thr Thr Gln Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Thr Asn Ser Leu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110

Ser Ala

<210> 96
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 96
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Val Thr Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Asn Asn Pro Phe Thr
85 90 95

Phe Gly Ser Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 97
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 97
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala Leu Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Ala Ser Tyr Asp Tyr Asp Val Val Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Ser Val Ser Ser
115 120

<210> 98
<211> 109
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 98
Gln Ala Val Val Thr Gln Glu Ser Ala Leu Thr Thr Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Ile Gln Glu Lys Pro Asp His Leu Phe Thr Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Asn Arg Ala Pro Gly Val Pro Ala Arg Phe
50 55 60

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

Gln Thr Glu Asp Glu Ala Ile Tyr Phe Cys Gly Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

His Leu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 99
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 99

Glu Val Gln Leu Val Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Asn Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Met
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Ile Glu Asp Thr Ala Met Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Phe Tyr Tyr Asp Tyr Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 100
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 100
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Ala Thr Gly
1 5 10 15

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

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Pro Pro Asn Val Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys

100 105

<210> 101
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 101
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Ala Ile Phe Pro Gly Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 102
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 102
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Asp Ala Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Thr Ser Ser Pro Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 103
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 103
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 104
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 104
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 105
<211> 123
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 105
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Met Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Lys Ala Thr Phe Thr Ala Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Gly Leu Arg Arg Asp Gly Ser Tyr Tyr Tyr Val Met Glu His
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 106
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 106
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Gln Asp Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Asp Tyr
65 70 75 80

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 107
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 107
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Val Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Lys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Thr Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Val Tyr Tyr His Tyr Asp Asp Ile Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 108
<211> 113
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 108
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Gln Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Tyr Asn Leu Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Lys Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 109
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 109
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Pro Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 110
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 110
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Met Ala Ile Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Val Ala Asp Tyr Tyr Cys Leu Lys Arg Asp Asp Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Gln Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 111
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 111
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Lys Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Ser Gly Gly Thr Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Asp Tyr Pro Leu Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 112
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 112
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

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

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 113
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 113
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Val Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Gly Asn Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 114
<211> 106

<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 114
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Lys Lys Tyr
20 25 30

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Ile Leu Trp Thr
85 90 95

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

<210> 115
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 115
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Met Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Asn Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Leu Gly Tyr Tyr Gly Asn Tyr Arg Arg Tyr Phe Asp Val Trp Gly
100 105 110

Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 116
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 116
Glu Asn Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ala Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Ala Ser Pro Lys Pro Leu
35 40 45

Ile His Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu
65 70 75 80

Ala Glu Asp Asp Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Trp Ser Gly Tyr Pro
85 90 95

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

<210> 117
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 117
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Arg Arg Thr Glu Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 118
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

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

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 119
<211> 120
<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 119
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ala Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Glu Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala His Ile Leu Asp Arg Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Thr Ser
115 120

<210> 120
<211> 111
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 120
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His

65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 121
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 121
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Gln Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Arg Asn Gln Val Phe
65 70 75 80

Leu Lys Ile Thr Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Gly Thr Ala Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 122
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 122
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

His Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 123
<211> 115
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 123
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Thr Met Gly Trp Asp Asp Lys Lys Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

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

Arg Gly Gly Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 124
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 124
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val
20 25 30

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

Trp Ala Ser Ile Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser Glu
65 70 75 80

Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 125
<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 125
Gln Val Gln Leu Gln Gln Pro Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Arg Arg Glu Leu Gly Thr Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 126
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 126
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 127
<211> 115
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 127
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 128
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 129

<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 129
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Ser Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 131
<211> 120
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 131
Gln Val Gln Leu Glu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Arg Tyr Thr Gln Lys Phe Lys Gly Lys
50 55 60

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu
65 70 75 80

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

Pro Ala Tyr Tyr Arg Tyr Gly Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 132
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 132
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Glu Trp Ser Gly Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 133
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 133
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Ala Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Phe Phe Cys
85 90 95

Ala Asn Met Arg Pro Thr Arg Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Gly Thr Val Ser Ala
115

<210> 134
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 134
Asn Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 135
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 135
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Arg Thr Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Cys Tyr Asn Gly Ala Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

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

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 136
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 136
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Met Lys Ile Asn Ser Met Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Thr Tyr Asp Val Pro Leu
85 90 95

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

<210> 137
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 137
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Glu Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Asn Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asp Pro Tyr Tyr Gly Gly Ser Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 138
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 138
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 139
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 139
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 140
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Tyr Thr
85 90 95

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

<210> 141
<211> 123
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 141
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Lys Ala Thr Ile Thr Pro Asp Thr Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Ser Trp Arg Asn Tyr Gly Ser Ser Phe Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 142
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Thr Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Thr His Phe Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 143
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 143
Asp Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Pro Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Thr Arg Asp Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 144
<211> 111
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 144
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Thr Ala Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Thr Ser Ser Gln Ser Leu Leu Thr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

<210> 145
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 145
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Arg Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Asn
20 25 30

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

Leu Gly Val Leu Trp Ser Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe
50 55 60

Ile Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Tyr Lys Ser Gln Val Phe
65 70 75 80

Phe Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Asn Asn Arg Tyr Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 146
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 146
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 147
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 147

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

Ser Leu Ser Ile Pro Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 148
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 148
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp
20 25 30

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

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg

100 105 110

<210> 149
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 149
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 150
<211> 114
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 150
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys Arg

<210> 151
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 151
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met Tyr Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 152
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 152
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Lys Leu Trp Ile Tyr
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Pro Thr
85 90 95

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

<210> 153
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 153
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Lys Gly
1 5 10 15

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

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ile Lys Ser Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60

Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Asn Met
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg Gln Gly Tyr Ser Tyr Asp Trp Gly Pro Trp Phe Ala
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115 120

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 154
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 155
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 155
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Tyr Met Phe Trp Val Arg Gln Thr Pro Glu Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Asp Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Phe Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Gln Asn Asn Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 156
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 156
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Thr Ala Ser Ser Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Leu Trp
35 40 45

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

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu
65 70 75 80

Thr Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Tyr His Arg Ser Pro
85 90 95

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

<210> 157
<211> 122
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 157
Gln Val Ala Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Ile Leu Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Ser Ser Gln Val
65 70 75 80

Phe Leu Lys Ile Ala Ser Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Met Glu Asp Tyr Gly Ser Ser Ser Tyr Phe Asp Phe Trp
100 105 110

Gly His Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 158
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 158
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 159
<211> 123
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 159
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Leu Tyr Tyr Gly Asn Tyr Leu Gly Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 160
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 160
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp

20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Ser Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 161
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 161
Ser Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Ser
1 5 10 15

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

Gly Tyr Ser Trp His Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu
35 40 45

Trp Met Gly Tyr Ile His Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Phe Leu Gln Phe Lys Ser Val Thr Thr Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Leu Glu Gly Asn Tyr Asp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 162
<211> 107

<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 162
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 163
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 163
Gln Val Gln Met Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Ser Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 164
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 164
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 165
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 165
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp
20 25 30

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

Leu Gly Val Ile Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
65 70 75 80

Leu Glu Leu Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys His Tyr Gly His Tyr Ala Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 166
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 166
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Ser Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Tyr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Thr Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 167
<211> 120
<212> PRT

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 167
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Val Tyr Asp Gly Tyr Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 168
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 168
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Val Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

Gln Lys Ala Ser Asn Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 169
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 169
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Leu Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu
50 55 60

Met Ser Arg Leu Ser Ile Ser Glu Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe
65 70 75 80

Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 170
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 170
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 171
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 171
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 172
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

Tyr Cys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 173
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 173
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Lys Lys Gly Gly Trp Phe Pro Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 174
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 174
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 175
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 175
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Val Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ser Tyr Asp Asn Ala Glu Gly Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 176
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 176
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Arg Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 177

<211> 121
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 177
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

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

Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Ser Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Asp Tyr Asp Tyr Ala Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 179
<211> 122
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 179
Glu Phe Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Asp Arg Ser Gly Tyr Glu Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 180
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Leu Gly

1 5 10 15

Glu Glu Ile Thr Leu Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

Gly Ser Gly Thr Phe Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Val Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys His Gln Trp Ser Ser Tyr His Thr Phe
85 90 95

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

<210> 181
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 181
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Thr Pro Asp Lys Arg Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Thr Ile Ser Ser Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 182
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 182
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Gln Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Lys Phe Ser Phe Lys Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65 70 75 80

Glu Asp Phe Val Ser Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Tyr Ser Thr Pro Trp
85 90 95

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

<210> 183
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 183
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

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

Gly Val Val Trp Gly Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Gly Gln Tyr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 184
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 184
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 185
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 185
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Val Ala Tyr Tyr Ser Asn Trp Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 186
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 186
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Leu Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Pro Val Glu Asp Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

<210> 187
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 187
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Met Ile Asp Pro Ser Asn Ser Glu Thr Arg Leu Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Val Met Asp Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 188
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 188
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Asn Arg Leu Val Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Phe
85 90 95

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

<210> 189
<211> 115
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 189
Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Phe Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Thr Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Ser Ala Leu Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Leu Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Val
85 90 95

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

Val Ser Ser
115

<210> 190
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 190
Asp Ile Lys Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Tyr Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Met Gly Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 191
<211> 115
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 191
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met His Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Phe Phe Tyr Pro Tyr Asn Gly Asn Thr Val Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Leu Asn Trp Glu Gly Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 192
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

<210> 193
<211> 119
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 193
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Arg Trp Leu Leu Leu Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 194
Ser Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Lys Phe Leu Leu Val Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Thr Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

<210> 195
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 195

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

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Val
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asp Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Val Gly Asp Tyr Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 196
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 196
Asp Ile Gln Met Thr Gln Thr Ala Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Asn Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gly Thr Val Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Gly Asp Thr Leu Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 197
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 197
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Thr Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Ser Leu His Trp Val Lys Gln Ala Leu Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Glu Thr Gly Glu Pro Ala Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asp Leu Lys Asn Glu Asp Thr Thr Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 198
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 198
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 199
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 199
Gln Ile Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Leu Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

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

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Lys Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Phe Ser Leu Glu Thr Ser Ala Arg Ile Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Ile Asn Asn Leu Lys Asn Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Tyr Glu Ala His Glu Gly Phe Val Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 200
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 200
Asp Ile Gln Met Asn Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Thr Ile Thr Ile Thr Cys His Ala Ser Gln Asn Ile Asn Val Trp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gly Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Ser Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 201
<211> 116
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 201
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ser Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Trp Ala Gly Gly Ser Thr Asn Tyr Tyr Ser Ala Leu Met
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Ile Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Trp Glu Gly Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 202
<211> 114
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 202
Asp Ile Val Met Ser Gln Ser Pro Ser Ser Leu Thr Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Ser Cys Met Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Val Lys Ala Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

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

Lys Arg

<210> 203
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 203
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asn Met Tyr Trp Val Ser Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Ser Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Asn Tyr Arg Tyr Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 204
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 204
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Arg Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95

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

<210> 205
<211> 124
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 205
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Ser Phe Asp Asn Asp Val Val Ser Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 206
<211> 107
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 206
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Lys Gln Ala Tyr Asp Val Pro Pro
85 90 95

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

<210> 207
<211> 117
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 207
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Asn Pro Thr Thr Val Tyr Thr Glu Phe Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 208
<211> 106
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 208
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met

20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys
35 40 45

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

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

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 209
<211> 125
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 209
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Thr Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asn Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Arg Val Asn Tyr Tyr Tyr Asp Pro Tyr Tyr Ala Met Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 210
<211> 107

<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 210
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Ser Ser Pro Trp
85 90 95

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

<210> 211
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 211
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Arg Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Asp Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Ile Gly Gly Asn Ser Pro Ser Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 212
<211> 108
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 212
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Tyr Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Trp
85 90 95

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

<210> 213
<211> 118
<212> PRT
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Asp Phe
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220
<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 220
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgtat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccaacaaaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttattttt tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccatt cacgttcggc 300

gcggggacaa agttgaaaat aagac 325

<210> 221
<211> 369
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 221
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataacccag ccctgaagag ccgactaact atctccaagg atacctccag cagccaggta 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300

gctgactatg gcggagatta ctatgctatg gactactggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 222
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 222
gatatccaga tgacacagac tacatcttcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg cgtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcta 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatatgc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 223

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 223
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccaggatat 180

gcagatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tcggtacgac 300

gggtatgcta tggactattg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 224
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 224
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg actagaaacc cgctcacgtt cggggctgga 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 225
<211> 372
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 225
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag gagagggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga caataagtac 180

tataacccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240

ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300

gttaactatg tttacgaccc gtactatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 226
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 226
aacattatga tgacacagtc gccatcatct ctggctgtgt ctgcaggaga aaaggtcact 60

atgagctgta agtccagtca aagtgtttta tacagttcaa atcagaagaa ctacttggcc 120

tggtaccaac agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctggtg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt tactcttacc 240

atcagcactg tacaagttga agacctggca gtttattact gtcatcaata cctctcctcg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 227
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 227
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctataaaa tgcactgggt gaagcaaagc 120

catgtaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtgc tactagctac 180

aaccagaatt tcaaggacaa ggccaccttg actgtagata agtcctccag cacagcctac 240

atggacctcc acagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagaggggac 300

tataggtacg actggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 228
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 228
gaaatccaga tgacccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc 60

atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaacccc cttcattcct gatctattat gcaattgaac tggcagaagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggagtct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag ttttatgagt ttccgttcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 229
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 229
caggcccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaatcctg gaactggtgg tactaactac 180

aatgagaact tcaagggcaa ggcaactctg actgcagaca aatcctccag tactgcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtgc aagatccccc 300

tatgattacc acgagggtgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 230
<211> 410
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 230
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcat cccccaaact ctggatttat agcacttcca acctggcttc tggagtccca 180

actcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaaccagca tggaggctga agatgctgcc acttattact 360

gccaccagta tcatcgttcc ccattcacgt tcggctcggg gacaaagttg 410

<210> 231
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 231
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagt cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataacccag tcctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccag cagccaggta 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggacactgca gatactgcca catactattg tgctcgatta 300

gttgatgatc tgtactactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 232
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 232
gatgttgaga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctca gacagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

atgtttcaga ggccaggccg gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tactattgct ggcaaggtaa acattttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 233
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 233
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta taccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactgttga gccaacatat 180

gcagatgact tcatgggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgccttt 240

ttgcagatca acaacctcga aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tagatttggt 300

tcctatgcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 234
<211> 319
<212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 234
caaattgttc tcacccagtc tccagcactc gtgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaaaccaaga 120

tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg cgtagtaacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 235
<211> 371
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 235
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgg 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataacccag ccctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccag cagccaggta 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgcata 300

gtttcctttg ataacgacgt tgtctctgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 360

accgtctcct c 371

<210> 236
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 236
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctggctgcat ctgtgggaga aactgtcgcc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaacatttac tacaatttag catggtatca gcagaaacaa 120

gggaaatctc ctcagctcct gatctatact gcaaacagtt tggaagatgg tgtcccatcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacacag tattctttga agatcaacag catgcagcct 240

gaagattccg caacttattt ctgtaaacag gcttatgacg ttcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 237
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 237
caggtccagc ttcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgtaagg cttctggcta cacctttact cgctactgga tacactggat aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta caactgttta tactgagttc 180

aatcagaact tcaaggacaa ggccactttg actgcagaca aatcctccac cacagcctcc 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggcggt 300

agtaacttct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 238
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 238
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctttgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca gaatattatc aattatttaa actggtatca gcagaagcca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatattg ccacttacta ttgtcaacag tatagtgagc gtccgtacac gttcgggggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 239
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 239
gaagtgaagc tggaggagtc aggaggaggc ttggtacaac ctggagaatc catgaaactc 60

tcttgtgctg cttctggatt cacttttagt gatgcctgga tggactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg gacttgagtg ggttgctgaa attagaaaca aagctaataa tcatgcaaca 180

tattatgctg agtctgtgaa agggaaattc accatctcaa gagatgattc caaaagtaga 240

gtgtacctgc aaatgaacaa cttaagagct gcagacactg gcatttatta ctgtacggcc 300

tatagtaact ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctac a 351

<210> 240
<211> 320
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 240
gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

ttcacttgca aggcaagcca agacattcac aagtatgtag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagccagg catctcatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240

gaagatattg caacttatta ttgtctacag tataataatc tgtacacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 241
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 241
gaggttcagc tgcagcagtc tggggctgag cttgtgaggc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gacagccttt tgcactgggt gaagcagagg 120

cctgaaaagg gcctggagtg gattgggtgg attgatcctg aggatggtga aactaaatat 180

gccccgaact tccaggacaa ggccactata actacagact catcctccaa cacagcctac 240

ctgcaactca tcagcctgac atctgttgac actgccatct attactgtgc ctatggtaac 300

tacgtgcggc actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 242
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 242
gaaatccaga tgacccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc 60

atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaacccc cttcattcct gatctattat gcaactgaac tggcagaagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcaggaa cctggagtct 240

gaagactttg cagaccatta ctgtctacag ttttatgagt ttccgttcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 243
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 243
caggtccagt tgcagcagtc tggaactgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgagggtg 60

tcctgcaagg cttctggata cgccttcggt aatcacttga ttgagtgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggagtg attaatcctg gaactggtgg tactcactac 180

aatgagaagt tcaaggacaa ggcaagactg accgcagaca aatcctccaa cactgcctac 240

atgcacctca acagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtgc aagatccccc 300

tatgattacc acgagggtgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 244
<211> 339
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 244
gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctggctatgt cagtaggaca gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta aatagtagca atcaaaagaa ttatttggcc 120

tggtatcagc aggaaccagg acagtctcct aaacttctgg tatcctttgc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240

atcagcggtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaaca ttatagcatt 300

ccgctcacgt tcggtgctgg gaccaagctg gagctgaaa 339

<210> 245
<211> 372
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 245
caggttcagc tacaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatt 60

tcctgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctcctgga tgaactgggt gaagcagagg 120

cctggaaagg gtcttgagtg gattggacgg atttatcctg gagatggaga tactaactac 180

aatgggaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct acttctgtgc aatgggtatt 300

tataactacg atggtagccg ttactattct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 246
<211> 315
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 246
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattaag aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaacccct gatctactac acatcaagag tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccagcag ggttatacgc ttccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaa 315

<210> 247
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 247
caggtccagc tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgtaagg cttctggata caccttcact acctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gatcggagag attgatcctt ctgatagtta tacttactac 180

aatcaaaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attattgtgc aagaggggac 300

tatggtaacc cctatgctat ggactactgg ggtcaaggat cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 248

<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 248
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctcctgggga gaaggtcacc 60

ttgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tccaggtact tgtactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccct 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcataatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgcctctta tttctgccat cagtggagta attacccact cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 249
<211> 372
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 249
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctaata cgggcatagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggacgggtct ggagtggctg gcacacattt ggtggaatga tgataagtac 180

tataatccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg aaacctccaa caaccaggta 240

ttcctcaaga tcaccaatgt ggacactgca gatactgcct catacttctg tgttcaaatc 300

gggcgcgact acagtaacta cgcctggtat ttcgatgtct ggggcgcagg gaccacggtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 250
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 250
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgactca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 251
<211> 372
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 251
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccttcag gagagggtct agagtggctg acagacattt ggtgggatga caataagtac 180

tataacccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caaccaggta 240

ttcctcaata tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300

gttaactatt attacgaccc gtactatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 360

accgtctcct ca 372

<210> 252
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 252
gatgttgaga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctca gacagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

atgtttcaga ggccaggccg gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tactattgct ggcaaggtaa acattttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaac 337

<210> 253
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 253
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggtta ttccttcaca gactattcaa tgcactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactgttga gccaacatat 180

gcagatgact tcatgggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgccttt 240

ttgcagatca acaacctcga aaatgaggac acggctacat atttctgtgc tagatttggt 300

tcctatgcta tggactactg gggtcaagga acctcag 337

<210> 254
<211> 320
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 254
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ataacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggttccagca gaagccaggc 120

acttctccca aactctggat ttataccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcacag tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtctttatc cgtacacgtt cggaggggg 300

accaaggtgg aaataaaacg 320

<210> 255
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 255
caggttcagc tacagcagtc tggagctgag ctggcgaggc ccggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttcaggcta caccttcact gaccagtata taaactgggt gaagcagagg 120

actggacagg gccttgagtg gattggagag atttatcccg gaaggggtaa tacttactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct atttctgtgc aagagaggat 300

ggtggttacg acgatgcctg gtttgcttac tggggccaag ggactctggt cactgtctct 360

gca 363

<210> 256
<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 256
caaattgttc tgacccagtc tccaacaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaact tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtttcatc gttccccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaac 325

<210> 257
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 257
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataaaccag ccctgaagag ccgactgact gtctccaagg atacctccag caaccaggtt 240

ttcctcaaga tcgccactgt ggacgctgca gatactggca catactactg tgctcgaatc 300

gttgatggtc acccccccgtt tgcttactgg ggccaaggga ctctggtcac tgtctctgca 360

<210> 258
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 258
gacattgtgc tgacccagtc tccactctct ctgcctgtca atattggaga tcaagcctct 60

atctcttgca agtctactaa gagtcttctg aatagtgatg gattcactta tttggactgg 120

tatttgcaga ggccaggcca gtctccacaa ttcctaatat atttggtttc taatcgattt 180

tctggagttc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagta tattattgct tccagagtaa ctatcttccg 300

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgagac 337

<210> 259
<211> 357
<212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 259
gaggtccaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcagt cgtttctata tgcactgggt gaagcaaagt 120

cctgaaaata gtcttgagtg gattggagag attaatccta gcactggggg tacaagctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagata aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaagag tctgcagtct attactgtac taggggttac 300

gggagcaact ggtacttcga tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ctccaca 357

<210> 260
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 260
agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacagtgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 261
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 261
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaggc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctggata taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacgt acactggaga cccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagaattggc 300

ggtaatagtc cctctgatta ctggggccaa ggcacctctc tcacagtctc ctca 354

<210> 262
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 262
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 263
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 263
tctgatgtgc agcttcagga gtcgggacct ggcctggtga aaccttctca gtctctgtcc 60

ctcacctgca ctgtcactgg ctactcaatc accagtgatt atgcctggaa ctggatccgg 120

cagtttccag gaaacaaact ggagtggatg ggctacataa gctacagtgg tagcactagc 180

tacaacccat ctctcaaaag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc 240

ttcctgcagt tgaattctgt gactactgag gacacagcca catattactg tgcaagattt 300

tactacggta gtagctatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 264
<211> 318
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 264
gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccgtga ctacaggaga aaaagtcact 60

atcagatgca taaccacccc tgatattgat gatgatatga actggtacca gcagaagcca 120

ggggaacctc ctaacctcct tatttcagaa ggcaatagtc ttcgtcctgg agtcccatcc 180

cgattctcca gcagtggcta tggcacaaat tttgttttta caattgaaaa cacgctctca 240

gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataaca tgccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaata 318

<210> 265
<211> 352
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 265
caggtccagc tgcagcagtc tggggctgaa ctggcaaaac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctttact acctactgga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gcagtggtta tactgagtac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactaa gcagcctgac atctgaggac tcttcagtct attactgtgc aagaaagggt 300

agtaacaggg ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tg 352

<210> 266
<211> 313
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 266
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtataaat tacatgcact ggtaccagca gaagccaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttat tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccatcagcgg agtacgtgga cgttcggtgg aggcaccaag 300

ctggaaatca aac 313

<210> 267
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 267
gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagag cttgtgaagc caggggcctc agtcaagttg 60

tcctgcacag tttctggctt caacattaaa gacacctata tacactgggt gaagcagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatggtaa tactaaatat 180

gacccgaagt tccagggcaa ggccactata acagcagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagaccgacg 300

gggtactttg aatactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 268
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 268
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctttgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggatgttatc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaaggt tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc taggacagat tattctctca ccatcagcaa cctggaacct 240

gaagatattg ccacttacta ttgtcagcag tatagtgagc gtccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 269
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 269
gaagtgaagc ttgaggagtc tggaggaggc ttggtgcaat ttggaggatc catgaaactc 60

tcttgtgctg cttctggatt cacttttagt gatgcctgga tggactgggt ccgccagtct 120

ccagagaagg ggcttgagtg ggttgctgaa attagaaaca aagctaataa tcatgcaaca 180

tattatcctg agtctgtgaa agggaggttc accatctcaa gagatgattc caaaagtaga 240

gtgtacctgc aaatgaacaa cttaagagct gaagacactg gcatttatta ctgtacgggt 300

tactcctcgt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 270
<211> 338
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 270
gatgttttga tgacacagtc tccactctcc ctgtctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgta gatctagtca gaacattgta cacagtgata gatacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtcgccaaaa ctcctgatat atggggtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tatgggagtt tattactgct ttcaaggtac acatgttccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaacg 338

<210> 271
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 271
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca actgctggaa tgcagtgggt gcaaaagatg 120

ccaggaaagg gttttaagtg gattggctgg ataaacaccc actctggaga gccaaaatat 180

gcagatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttacagataa gcaacctcaa agacgaggac acggctacgt ttttctgtgc gcccctatgg 300

tccgatagta gttttgctta ctggggccaa ggaactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 272
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 272
gaaatccaga tgacccagtc tccatcctct atgtctgcat ctctgggaga cagaataacc 60

atcacttgcc aggcaactca agacattgtt aagaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaacccc cttcattcct gatctattat gcaactgaac tggcagaagg ggtcccagca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagac tattctctga caatcagcaa cctggagtct 240

gaagattttg cagactatca ctgtctacag ttttatgagt ttccgttcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 273
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 273
caggtccagc tgcagcagtc tggagctgac ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggata ctccttcact aattacctga tagagtgggt aaagcagagg 120

ccaggacagg gccttgagtg gattggagtg attaatcctg gaagtggtgg aactcactac 180

aatgagaaat tcaaggacaa ggcagttctg actgcagaca aatcctccac tactgcccac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgatgac tctgcggtct atttctgtgc aagatccccc 300

tatgattata acgatggtgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctct 360

tca 363

<210> 274
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 274
gatgttgttc tgacccagtc tccactctct ctgcctgtca atattggaga tcaagcctct 60

atctcttgca agtctactaa gagtcttctg aatagtgatg gattcactta tttggactgg 120

tatttgcaga ggccaggcca gtctccacaa ttcctaatat atttggtttc taatcgattt 180

tctggagttc cagacaggtt cagtggcagt gggtcaggaa cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagta tattattgct tccagagtaa ctatcttccg 300

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgagac 337

<210> 275
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 275
gaggtccaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcagt cgtttctata tgcactgggt gaagcaaagt 120

cctgaaaata gtcttgagtg gattggagag attaatccta gcactggggg tacaagctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagata aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaagag tctgcagtct attactgtac taggggttac 300

gggagcaact gttacttcga tgtctggggc gcagggacca cggtcaccgt ctccaca 357

<210> 276
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 276
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agttatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcga gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcaccag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgaat ttccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 277
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 277
caggttcaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggacttt agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta caccttcaca agctacgata taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgaatg gattggatgg atttatcctg gagatggtaa tactaagtac 180

agtgagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca ccagcctgac ttctgagaac tctgcagtct atttctgtgc aagagactat 300

gattaccctt ttgcttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 278
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 278
gatatccaga tgacacagac tacatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattagc aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggtacagat tattctctca ccattagcaa cctggagcaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtaatacgc ttcggacgtt cggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaaac 319

<210> 279
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 279
gaagtgcagc tggtggagtg tgggggatgc ttagtgaagc ctggagggta cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagtct 120

ccagagaaga ggctggagtg ggtcgcagaa atcagtattg gtggtagcta cacctactat 180

ccagacactg tgacgggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctggaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagggagggc 300

tatgattacg acgtgagagc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 280
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 280
gacatccaga tgattcagtc tccatcgtcc atgtttgcct ctctgggaga cagagtcagt 60

ctcttcttgtc gggctagtca gggcattaga gggactttag actggtatca acagaaacca 120

aatggaacta ttaaactcct gatctactcc acatccaatt taaattctgg tgtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag cctagagtct 240

gaagattttg cagactatta ctgtctacag cgtaatgcgt atcctctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 281
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 281
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acgtgcgctg tctctggatt ttcattaacc agctttgcaa tacactggtt tcgcaagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatggactg gtggaaccac aaattataat 180

tcggctctca tgtccagact gagcatcagc aaagacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag agacgattac 300

gacaataatt atgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 282
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 282
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa actggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 283
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 283
gaggtgcagc ttgttgagtc tggtggagga ttggtgcagc ctaaagggtc attgaaactc 60

tcatgtgcag tctctgcatt caccttcact acctacgcca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg gtttggagtg ggttgctcgc ataagaaata aaagtaataa ttatgcaaca 180

tattatgccg attcagtgaa agacaggttc accatctcca gagatgattc acaaagcatg 240

ctctatctgc aaatgaacaa cttgaaaatt gaggacacag ccatgtatta ctgtgtgttc 300

tactatgatt acgtctactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 284
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 284
agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag tatggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcgctg gcagtggata tgggacggat ttctctttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatacct ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcag ac 322

<210> 285
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 285
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgaa ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatggcctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctct 240

ttgcagatca tcaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aaggatcggc 300

gatagtagtc cctctgacta ctgggggcag ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 286
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 286
gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccatat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtca ggatgtgagt atttttgtag cctggtatca acagaaacca 120

ggacaatctc ctaaactact gatttactcg gcatcctacc ggtacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggatc tgggacggat ttcattttca ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttacta ctgtcagcaa cattatggta ctccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tgaaaataag ac 322

<210> 287
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 287
gaagtgaaac tggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctaaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cgctttcagt agttatgaca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga gactggagtg ggtcgcaacc attagcagtg gtggtagtta cacctattat 180

ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgtcaggga caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtttgag gtctgaggac acggccttgt attactgtgc aagacaggca 300

attgggacgt actttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 288
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 288
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatcttcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaactt tagcagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggacttatta ctgtcaacat cattatgatt ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgag ac 322

<210> 289
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 289
gatgtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgcagc ctggagggtc ccggaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctttggaa tgcactgggt tcgtcaggct 120

ccagagaagg ggctggagtg ggtcgcatac attagtagtg gcagtagtaa catctactat 180

gcagacacag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atcccaagaa caccctgttc 240

ctgcaaatga ccagtctaag gtctgaggac acggccatgt attactgtgc aagaggctac 300

tatggtaact acgatgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 290

<211> 340
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 290
gatattgtga tgacacagtc tacatcctcc ctggctatgt cagtaggaca gaaggtcact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta aatagtagca atcaaaagaa ttatttggcc 120

tggtaccagc aggaaccagg acagtctcct aaacttctgg tatcctttgc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactcttacc 240

atcagcggtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaaca ttatagcatt 300

ccgctcacgt tcggtgctgg aaccaagctg gagctgaaac 340

<210> 291
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 291
gaggtcctgc tccaacggtc tggacctgac ctggtgaagc ctggggcttc agtgacgata 60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attaatactt acaatggtgg tactatctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agccctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagacgtcta 300

cggtatgggg gacactactt tgactactgg ggccaaggca ccgctctcac agtctcctca 360

<210> 292
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 292
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agcttttaa gctggttcca gcggaaacca 120

gggaaatctc cgaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tagtagatgg agtcccatca 180

aggttcactg gcagtggatc tgggcaagaa ttttctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatttgg gaatttatta ttgtcttcag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 293
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 293
gaagtgatgc tggtagagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgcca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcatac attagcggtg gtggtgatca catctattat 180

ccagacagtg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagga caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgag gtctgaggac acggccttgt atgactgtgc aagagtgaga 300

gactggtact tcgatgtctg gggcgcaggg accacggtca ccgtctcctc a 351

<210> 294
<211> 316
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 294
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtcagt tacatgtact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctccccca aaagatggat ttatgacaca tccaaactgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc cgtacacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataa 316

<210> 295
<211> 342
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 295
caggttcagc tgcagcagtc tggaactgag ctgctgaggc ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctactggcta cacattcagt agctactgga tggagtgggt aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtggtac tactcagtac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccaccttc actgcagata catcctccaa cacagcctac 240

atgcatctca gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtgc aagagggact 300

aactctctct ggggccaagg gactctggtc actgtctctg ca 342

<210> 296
<211> 304
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 296
caaattgttc tcacccagtc tccagcactc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgtcacctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagcctaga 120

tcctccccca aaccctggat ttatctcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagcgt ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg aggaataacc cattcacgtt cggctcgggg 300

acaa 304

<210> 297
<211> 387
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 297
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcactcattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataatccag ccctgaagag tcgactgact atctccaagg atgcctccag cagccaggtc 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaata 300

gcttcctatg attacgacgt agtctatgct atggactact ggggtcaagg aacctcagtc 360

agcgtctcct caaggtggaa ataaaac 387

<210> 298
<211> 328
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 298

caggctgttg tgactcagga atctgcactc accacatcac ctggtgaaac agtcacactc 60

acttgtcgct caagtactgg ggctgttaca actagtaact atgccaactg gatccaagaa 120

aaaccagatc atttattcac tggtctaata ggtggtacca acaaccgagc tccaggtgtt 180

cctgccagat tctcaggctc cctgattgga gacaaggctg ccctcaccat cacaggggca 240

cagactgagg atgaggcaat atatttctgt ggtctatggt acagcaacca tttggtgttc 300

ggtggaggaa ccaaactgac tgtcctag 328

<210> 299
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 299
gaggtgcagc ttgttgagac tggtggagga ttggtgcagc ctaaagggtc attgaaactc 60

tcatgtgcag tctctgcatt caccttcact acctacgcca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg gtttggagtg ggttgctcgc ataagaaata aaagtaataa ttatgcaaca 180

tattatgccg attcagtgaa agacaggttc accatctcca gagatgattc acaaagcatg 240

ctctatctgc aaatgaacaa cttgaaaatt gaggacacag ccatgtatta ctgtgtgttc 300

tactatgatt acgtctactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 300
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 300
gaaacaactg tgacccagtc tccagcattc ctgtccgtgg ctacaggaga aaaagtcact 60

atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga actggtacca gcagaagcca 120

ggggaacctc ctaatgtcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc 180

cgattctcca gcagtggcta tggcacagat tttgttttta caattgaaaa cacgctctca 240

gaagatgttg cagattacta ctgtttgcaa agtgataaca tgcctctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 301
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 301
caggtgcaac tgcagcagcc tggggctgag ctggtgaagc ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacatttacc aattacaata tgcactgggt aaagcagaca 120

cctggacagg gcctggaatg gattggggct atttttccag gaaatggtgg tacttcctac 180

aatcagaagt tcaaaggcaa ggccacattg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca ccagtttgac atctggggac tctgcagtct attactgtgc aagatggggc 300

tacggtagtg gcctttatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 302
<211> 320
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 302
gaaaatgtac tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga gaaggtcacc 60

atgagctgca gggccagctc aagtgtaaat tacatgtcct ggtaccagca gaagtcagat 120

gcctccccca aactatggat ttattacaca tccaacctgg ctcctggagt cccagctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gaactcttat tctctcacaa tcagcagcat ggagggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagttt actagttccc cgtacacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 303
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 303
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact agctatgtta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagattgagg 300

tcgagggcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 304

<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 304
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ttatctgcct ctctgggaga gagagtcagt 60

ctcacttgtc gggcaagtca ggacattggt tatagcttaa actggcttca gcaggaacca 120

gatggaacta ttaaacgcct gatctacgcc acatccagtt tagattctgg tgtccccaaa 180

aggttcagtg gcagtaggtc tgggtcagat tattctctca ccatcagcag ccttgagtct 240

gaagattttg tagactatta ctgtctacaa tatgctagtt ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 305
<211> 369
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 305
caggtgcagc tgcagcagtc tggagctgag ctgatgaagc ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg ctaatggcta cacattcagt agctactgga tagagtggtt aaggcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagag attttacctg gaagtgataa tagtaattat 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattc actgcagata catcctccaa cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggaa tctgccgtct attactgtac aaggggatta 300

cgacgagacg gctcatatta ctatgttatg gaacattggg gtcaaggaac ctcagtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 306
<211> 312
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 306
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaagcca 120

gggagatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggactat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgaat ttccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tg 312

<210> 307
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 307
gaagtgaagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcggt cgctatgtca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagaaaaga aactggagtg ggtcgcatcc attactagtg gtggtactac ctactatcca 180

gacagtgtga agggccgatt caccatctcc agagataatg ccaggaacat cctgtaccta 240

caaatgagca gtctgaggtc tgaggacacg gccatgtatt actgtgcaag agtctactat 300

cattacgacg acatctttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 308
<211> 338
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 308
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctggctgtgt cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca aatccagtca gagtctgctc aacagtagaa cccgaaagaa ctacttggct 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgcaggctga agacctggca gtttattact gcaagcaatc ttataatctt 300

tacacgttcg gaggggggac caagctgaaa ataaaacg 338

<210> 309
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 309
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaaga cttctggata cacattcact gaatacacca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaggt attaatccta acaatggtgg tactagctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggat tctgcagtct attactgtgc aaggggtccc 300

gcctggtttg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 310
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 310
gaaacaactg tgacccagtc tccagcatcc ctgtccatgg ctataggaga aaaagtcacc 60

atcagatgca taaccagcac tgatattgat gatgatatga tctggtacca gcagaagcca 120

ggggaacctc ctaagctcct tatttcagaa ggcaatactc ttcgtcctgg agtcccatcc 180

cgattctcca gcagtggcta tggtacagat tttgttttta caattgaaaa catgctctca 240

gaagatgttg ccgattacta ctgtttgaaa agggatgact tgccttacac gttcggcggg 300

gggacacagg tggaaattaa acg 323

<210> 311
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 311
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggaggttc aaagaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacagta tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acagtggtgg tactatctac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaaggagt 300

gattacccgt tagtttactg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 312
<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 312

caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

ctgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

actcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcagaatcag cagcatggag 240

gctgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtataatc gttccccgct cacgttcggt 300

gctgggacca agctggagct gaaac 325

<210> 313
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 313
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctgtc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acttgcactg tctctgggtt ttcattaacc agctatggtg tacactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atttgggctg gtggaagtac aaattataat 180

tcagctctca tgtccagact gagcatcagc aaagacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccaa acagggcaac 300

ttctatgcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 314
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 314
gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaag aagtatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctact catacattac acatctacat tagagccagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240

gaagatattg caacttatta ttgtctacaa tatgatattc tgtggacgtt cggtggaggc 300

accaagctgg aaatcaaac 319

<210> 315
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 315
gaggtccagc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc aatgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacacca tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga accttgagtg gattggactt attaatcctt acaatggtgg tactacctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc tcagtctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc attaggttac 300

tatggtaact acaggaggta cttcgatgtc tggggcgcag ggaccacggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 316
<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 316
gaaaatgtgc tcacccagtc tccagcaata atggctgcct ctctggggca gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

tcaggcgctt cccccaaacc cttgattcat aggacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcgtggag 240

gctgaagatg atgcaactta ttactgccgg cagtggagtg gttacccgtg gacgttcggt 300

ggaggcacca agctggaaat caaac 325

<210> 317
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 317
caggttcagc tgcagcagtc tggggctgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta cacctgtact agctactgga tgcagtgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggggct atttatcctg gagatggtga tactaggtac 180

actcagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgcagata aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcttggc atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aaggggggagg 300

cggacggagg cctggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 318

<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 318
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtga gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag caacatggag 240

gctgaggatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccatt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaac 325

<210> 319
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 319
caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctggatt ttcactgagc acttctggta tgggcgtagg ctggattcgt 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataacccag cccttaagag ccgactgact atctccaagg atgcctccag cagccaggta 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggacactgca gaaactgcca catactactg tgcccacatc 300

ctcgaccggg cttactactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtcacctca 360

<210> 320
<211> 334
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 320
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc ttgcatccaa cctagaatct 180

ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttcctctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 321
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 321
caagttactc taaaagagtc tggccctggg atattgaagc cctcacagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtatagg ctggattcgt 120

cagccttcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgataagtac 180

tataacccat ccctgaagag ccagctcaca atctccaagg attcctccag aaaccaggtt 240

ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca cttactactg tgctcgaaga 300

gggactgcgt actactttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctcctca 357

<210> 322
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 322
caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctgcat ctccagggga gaaggtcaca 60

atgacttgca gggccagttc aagtgtaagt tacattcact ggtaccggca gaagccagga 120

tcctccccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagagt ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agcagtaatc cacccacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 323
<211> 345
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 323
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctgac cttgtgcagc cctcacagac cctgtctctc 60

acctgcactg tctctgggtt ctcattaacc ttctatggtg ttcactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gactggagtg ggtgggaaca atgggctggg atgacaaaaa atattataat 180

tcagctctaa aatctcgact gagcatcagc agggatacct ccaagaacca ggttttctta 240

aaactgagca gtctgcaaac tgaagacaca gccatgtact actgtactag aggtgggacg 300

gggtttgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 324
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 324
gacattgtga tgacccagtc gcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaactact gatttactgg gcatccatcc ggcacactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtcagcaa tatagcagct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 325
<211> 363
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 325
caggtccaac tgcagcagcc tggggctgag cttgtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga tgcactgggt gaagcagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagtg attaatccta gcaacggtcg tactaactac 180

aatgagaagt tcaagagcaa ggccacactg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaagaagg 300

gaactgggaa ccctctatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 326
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 326

gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa ac 322

<210> 327
<211> 345
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 327
caggtgcaac tgaagcagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgttcatc 60

acatgcaccg tctcagggtt ctcattaacc agctatgaaa taaactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggactg gtggaagcac aaattataat 180

tcagctctca tatccagact gagcatcagc aaagacaact ccaagagcct agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatatatt actgtgtaag aggtgtttat 300

gctatggact actggggtca aggaacctca gtcaccgtct cctca 345

<210> 328
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 328
gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtca ggatgtgaat actgctgtag gctggtatca acagaaacca 120

ggacaatctc ctaaactact gatttactcg gcatcctacc ggtacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggatc tgggacggat ttcactttca ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa cattatagta gtccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagg tggaaataaa acg 323

<210> 329
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 329
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact aactatgtta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatcctt acaatgatgg tactaaatac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccac cacagcctac 240

atggcgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc agtagcctac 300

tatagtaact gggggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 330
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 330
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtagatc aggctcacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 331
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 331
caggttcagc tggaggagtc aggggctgag ctggcaagac ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaagg cttctggcta tagctactgg atgcagtgga taaaacagag gcctggacag 120

ggtctggaat ggattggggc tatttatcct ggaaatggtg atactaggta cactcagaag 180

ttcaagggca aggccacatt gactgcagat aaatcctcca gcacagccta catgcaactc 240

agcagcttgg catctgagga ctctgcggtc tattactgtg caagatctcc ggcctactat 300

aggtacggcg agggctactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 332
<211> 319
<212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 332
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca gactcctgat ttatgacaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctctttc tctctcacaa tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatactgcca cttattactg ccaggagtgg agtggtaatc cgctcacgtt cggtgatggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 333
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 333
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct acactggaga gccagcatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cgctgcctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctactt ttttctgtgc aaatatgagg 300

cccacgaggg ggtttgctta ctgggggcaa gggactctgg gcactgtctc tgca 354

<210> 334
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 334
aatattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 335
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 335
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctggg ctagtgagga ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggttactaca tgcactgggt caagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attagttgtt acaatggtgc tactacctac 180

aaccagaact tcaagggcaa ggccacattt attgtagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcagttca acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagatccgac 300

gggggcatg ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 336
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 336
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctggctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaacatttac tacagtttag catggtatca gcagaagcaa 120

gggaaatctc ctcagctcct gatctataat gcaaacagct tggaagatgg tgtcccatcg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacacag tattctatga agatcaacag catgcagcct 240

gaagataccg caacttattt ctgtaagcag acttatgacg ttccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 337
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 337
gaggttcagc tgcagcagtc tggacctgag ctggagaagc ctggcgcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctacaaca tgaactgggt gaagcagagc 120

aatggaaaga gccttgagtg gattggaaat attgatcctt attatggtgg ttctagctac 180

aaacagaagt tcgagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca agagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaggtggt 300

agtaacttct ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 338
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 338
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gatagtgatg gaacgacata tttgaattgg 120

ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttccg 300

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 339
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 339
gacgtgaagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatacca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtagtta cccctactat 180

ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtac aagagatgtc 300

tatgatggtt actcctactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 340
<211> 320
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 340
caaattgttc tctcccagtc tccagcaatc ctgtctgcat ctccagggga gaaggtcaca 60

atgacttgca gggccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca aaccctggat ttatgccaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagcagagt ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcagtgg agtagtaacc catacacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 341
<211> 369
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 341
gaggttcagc tgcagcagtc tggggcagaa cttgtgaagc caggggcctc agtcaaattg 60

tcctgcacag cttctggctt caacattaaa gacacctata tacactgggt gaaacagagg 120

cctgaacagg gcctggagtg gattggaagg attgatcctg cgaatggtaa tactaaatat 180

gacccgaagt tccagggcaa ggccactata acaccagaca catcctccaa cacagcctac 240

ctgcagctca gcagcctgac atctgaggac actgccgtct attactgtgc tagaagctgg 300

cgaaactacg gtagtagttt ctggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 342
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 342
gatgttgtga tgacccagac tccactcact ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atctcttgca agtcaagtca gagcctctta gatagtgatg gaacgacata tttgaattgg 120

ttgttacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatct atctggtgtc taaactggac 180

tctggagtcc ctgacaggtt cactggcagt ggatcaggga cagatttcac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattattgct ggcaaggtac acattttccg 300

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 343
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 343
gacgtgaagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatacca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccggagaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtagtta cccctactat 180

ccagacagtg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtac aagagatgtc 300

tatgatggtt actcctactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 344
<211> 334
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 344
gacattgtga tgacacagtc tccatcctcc ctgactgtga cagcaggaga gaaggtcact 60

atgagctgca cgtccagtca gagtctgtta accagtggaa atcaaaagaa ctacttgacc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aaactgttga tctactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg gaacagattt cactctcacc 240

atcagcagtt tgcaggctga agacctggca gtttattact gtcagaatga ttatagtctc 300

acgttcggtg ctgggaccaa gctggagctg aaac 334

<210> 345
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 345
caggtgcagc tgaagcagtc aggacctggc cgagtgcagc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ttcattaact agcaatggtg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg ctatggagtg gtggaagcac agactataat 180

gcagctttca tatccagact gagcatcagc aaggacaatt acaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc taatgacaca gccatatatt actgtgccag aaataataat 300

aggtacggag ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 346
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 346
gacatccaga tgaaccagtc tccatccagt ctgtctgcat cccttggaga cacaattacc 60

atcacttgcc atgtcagtca gaacattaat gtttggttaa gctggtacca gcagaaacca 120

ggaaatattc ctaaactatt gatccaaaag gcttccaact tgcacacagg cgtcccctca 180

aggtttagtg gcagtggatc tggaacaggt ttcacattaa ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagacattg ccacttacta ctgtcaacag ggtcaaagtt atccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa ac 322

<210> 347
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 347
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acttgcactg tctctgggtt ttcattaacc aactatggtg tacactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatgggctg gtggaatcac aaattataat 180

tcggctctca tgtccagact gagcatcagc gaagacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag aaatttaggt 300

ccctatgcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 348
<211> 335
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 348
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatggtg atagttattt gacctggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggacgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacg 335

<210> 349

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 349
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgac ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt gttaatccta acaatggtgg tactagctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccatatta actgcagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagggagt 300

tatgattacg ccgagggctg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 350
<211> 341
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 350
gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctagctgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca agtccagtca gagcctttta tatagtagca ctcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 351
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 351
gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggtta tgcattcact agctacaaca tgtactgggt gatgcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat gttgatcctt acaatggtgg tactagctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagcctac 240

atgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagagaaaac 300

tataggtact ttgactactg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 352
<211> 316
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 352
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ataacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggttccagca gaagccaggc 120

acttctccca aactctggat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcacaa tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtagttacc cacccacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataa 316

<210> 353
<211> 372
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 353
gaggtgcagc ttgttgagtc tggtggagga ttggtgcagc ctaaagggtc attgaaactc 60

tcatgtgcag cctctggatt caccttcaat acctacgcca tgaactgggt ccgccaggct 120

ccaggaaagg gtttggaatg ggttgctcgc ataagaatta aaagtaataa ttatgcaaca 180

tattatgccg attcagtaaa agacaggttc accatctcca gagatgattc acaaaacatg 240

ctctatctgc aaatgaacaa cttgaaaact gaggacacag ccgtgtatta ctgtgtgaga 300

caaggctata gttacgactg gggaccctgg tttgcttact ggggccaagg gactctggtc 360

actgtctctg ca 372

<210> 354
<211> 320
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 354
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

ataacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgcact ggttccagca gaagccaggc 120

acttctccca aactctggat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt ccctgctcgc 180

ttcagtggca gtggatctgg gacctcttac tctctcacaa tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccagcaaagg agtagttacc cacccacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataaaacg 320

<210> 355
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 355
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt gactattaca tgttttgggt tcgccagact 120

ccggaaaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtgatg gtggtagtta cacctacttt 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgcccagaa caacctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagagccggg 300

accctctatg ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 356
<211> 325
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 356
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga acgggtcacc 60

atgacctgca ctgccagctc aagtgtaagt tccagttact tgcactggta ccagcagaag 120

ccaggatcct cccccaaact ctggatttat agcacatcca acctggcttc tggagtccca 180

gctcgcttca gtggcagtgg gtctgggacc tcttactctc tcacaatcag cagcatggag 240

actgaagatg ctgccactta ttactgccac cagtatcatc gttccccctt cacgttcggc 300

tcggggacaa agttggaaat aaaac 325

<210> 357
<211> 366
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 357

caggttgctc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60

acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtagg ctggattcgt 120

cagccatcag ggaagggtct ggagtggctg gcacacattt ggtgggatga tgtcaagcgc 180

tataacccag ccctgaagag ccgactgact atctccaagg atacctccag cagccaggta 240

ttcctcaaga tcgccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaatg 300

gaggactacg gtagtagctc ctactttgac ttctggggcc acggcaccac tctcacagtc 360

tcctca 366

<210> 358
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 358
gacattcaga tgacccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60

atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatttctgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 359
<211> 369
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 359
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact agctatgtta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaggggct 300

ctctactatg gtaactacct cgggtacttc gatgtctggg gcgcagggac cacggtcacc 360

gtctcctca 369

<210> 360
<211> 321
<212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 360
gacatccaga tgaaccagtc tccatccagt ctgtctgcat cccttggaga cacaattacc 60

atcacttgcc atgccagtca gaacattaat gtttggttaa gctggtacca gcagaaacca 120

ggaaatattc ctaaactatt gatctataag gcttccatct tacacacagg cgtcccatca 180

aggtttagtg gcagtggatc tggaacaggt ttcacattaa ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagacattg ccacttactc ctgtcaacag ggtcaaagtt atccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 361
<211> 355
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 361
tctgatgtgc agcttcagga gtcaggacct gacctggtga aaccttctca gtcactttca 60

ctcacctgca ctgtcactgg ctactccatc accagtggtt atagctggca ctggatccgg 120

cagtttccag gaaacaaact ggaatggatg ggctacatac actacagtgg tagcactaac 180

tacaacccat ctctcaaaag tcgaatctct atcactcgag acacatccaa gaaccagttc 240

ttcctgcagt tcaaatctgt gactactgaa gactcagcca catattactg tgccctagag 300

gggaattacg acgggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctg 355

<210> 362
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 362
gacatccaga tgaaccagtc tccatccagt ctgtctgcat cccttggaga cacaattacc 60

atcacttgcc atgccagtca gaacataaat gtttggttaa gctggtacca gcagaaacca 120

ggaaatattc ctaaactatt gatctataag gcttccaact tgcacacagg cgtcccatca 180

aggtttagtg gcagtggatc tggaacaggt ttcacattaa ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagacattg ccacttacta ctgtcaacag ggtcaaagtt atccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa ac 322

<210> 363
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 363
caggtgcaga tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acttgcactg tctctgggtc ttcattaacc aactatggtg tacactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctagagtg gctgggagta atatgggctg gtggaagcac aaattataat 180

tcggctctca tgtccagact gagtatcagc aaagacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag agactgggag 300

ggctggtttg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 364
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 364
gacattcaga tgacccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60

atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ctccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 365
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 365
caggtgcagc taaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcactg tctcagggtt ctcattaacc gactatggtg taagctggat tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatggggtg gtggaagcac atactataat 180

tcagctctca aatccagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

gaactgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatttact actgtgccaa acattatggt 300

cactacgctg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 366
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 366
gacatccagt tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gagtattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaagtctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagtagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggtattatta ctgtcaacat ttttggacta ctccgtggac attcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 367
<211> 360
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 367
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact agctatgtta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatcctt acaatgatgg tactgagtac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagaggggtc 300

tatgatggtt actcttactt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 368
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 368
gacatccaga tgaaccagtc tccatccagt ctgtctgcat cccttggaga cacaattacc 60

atcacttgcc atgtcagtca gaacattaat gtttggttaa gctggtacca gcagaaacca 120

ggaaatattc ctaaactatt gatccaaaag gcttccaact tgcacacagg cgtcccctca 180

aggtttagtg gcagtggatc tggaacaggt ttcacattaa ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagacattg ccacttacta ctgtcaacag ggtcaaagtt atccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa ac 322

<210> 369
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 369
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acttgcactg tctctgggtt ttcattaacc aactatggtg tacactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta atatgggctg gtggaatcac aaattataat 180

tcggctctca tgtccagact gagcatcagc gaagacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag aaatttaggt 300

ccctatgcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 370
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 370
gacattcaga tgacccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60

atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatttatgct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggagatcaa ac 322

<210> 371
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 371

caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcactg tctcagggtt ctcattaacc gactatggtg taagctggat tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta gtatggggtg gtggaagcac atactataat 180

tccgctctca aatccagact gagcatcacc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccaa acagaggggt 300

cagtacgggg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 372
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 372
agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgttt cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag cttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactgt gcatccaatc gctacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa ac 322

<210> 373
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 373
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc aactatgctg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagtg atggaagcac agactataat 180

gcagctttca tatctagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aagatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatgtact actgtgcccg aaagaaagga 300

ggatggtttc cctggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 374
<211> 335
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 374
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat catgctggtg atagttatat gaactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa tctagaatct 180

gggatcccag ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaatga ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaatc aaacg 335

<210> 375
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 375
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgac ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact ggctactaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga ggcttgagtg gattggacgt gttaatccta acaatggtgg tactaactac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccatatta actgtagaca agtcatccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagggagt 300

tatgataacg ccgagggctg gggccaaggg actctggtca ctgtctctgc a 351

<210> 376
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 376
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat aggtatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa ac 322

<210> 377
<211> 363
<212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 377
caggtccagt tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggata cgccttcact aattacttga tagagtgggt aaagcagagg 120

cctggacagg gccttgagtg gattggggtg attaatcctg gaagtggtgg tactaactcc 180

aatgagaagt tcaaggccaa ggcaacactg actgcagaca aatcctccag cactgcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgctgac tctgcggtct atttctgtgc aagatcggac 300

tatgattacg ccttctatgc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 378
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 378
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcacctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 379
<211> 366
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 379
gagttccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact agctatgtta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatcctt acaatgatgg tactaagtac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggagctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagacagg 300

tcgggctacg aagattacta tggtatggac tactggggtc aaggaacctc agtcaccgtc 360

tcctca 366

<210> 380
<211> 318
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 380
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctctagggga ggagatcacc 60

ctaacctgca gtgccagctc gagtgtaagt tacatgcact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acttctccca aactcttgat ttatagcaca tccaacctgg cttctggagt cccttctcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctttat tctctcacaa tcagcagtgt ggaggctgaa 240

gatgctgccg attattactg ccatcagtgg agtagttatc acacgttcgg agggggggacc 300

aagctggaaa taaaacgg 318

<210> 381
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 381
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggagac ttagtgaagc ctggagggtc cctgaaactc 60

tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatggca tgtcttgggt tcgccagact 120

ccagacaaga ggctggagtg ggtcgcaacc attagtagtg gtggtagtta cacctactat 180

ccagacagtg tgaaggggcg attcaccatc tccagagaca atgccaagaa caccctgtac 240

ctgcaaatga gcagtctgaa gtctgaggac acagccatgt attactgtgc aagacgaaga 300

gccgatgcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 382
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 382
gacattcaga tgacccagtc tcctgcctcc cagtctgcat ctctgggaga aagtgtcacc 60

atcacatgcc tggcaagtca gaccattggt acatggttag catggtatca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctcagctcct gatttattct gcaaccagct tggcagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gtagtggatc tggcacaaaa ttttctttca agatcagcag cctacaggct 240

gaagattttg taagttatta ctgtcaacaa ctttacagta ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 383
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 383
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acatgcactg tctcagggtt ctcattaacc gactatggtg taagctggat tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagta gtatggggtg gtggaagcac atactataat 180

tccgctctca aatccagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccaa acagaggggt 300

cagtacgggg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 384
<211> 321
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 384
gacattgtga tgacccagtc tcacaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtca ggatgtgaat actgctgtag gctggtatca acagaaacca 120

ggacaatctc ctaaactact gatttactcg gcatcctacc ggtacactgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggatc tgggacggat ttcactttca ccatcagcag tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttatta ctgtcagcaa cattatagta gtccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaattaa a 321

<210> 385
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 385

gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtaaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact aactatgtta tgcactgggt gaagcagaag 120

cctgggcagg gccttgagtg gattggatat attaatcctt acaatgatgg tactaaatac 180

aatgagaagt tcaaaggcaa ggccacactg acttcagaca aatcctccac cacagcctac 240

atggcgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct attactgtgc agtagcctac 300

tatagtaact gggggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 386
<211> 335
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 386
gacattgtgc tgacacagtc tcttgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60

atctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatttatc ttgcatcctc ggaggggga 180

ccaagctgga aataaagcga acctagaatc tggggtccct gccaggttca gtggcagtgg 240

gtctgggaca gacttcaccc tcaacatcca tcctgtggaa gacgaagatg ctgcaaccta 300

ttactgtcag cacagtaggg agcttccgtt cacgt 335

<210> 387
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 387
caggtccaac tgcagcagtc tgggcctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttcaggcta taccttcacc agctactgga tgcactgggt gaaacagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggcatg attgatcctt ccaatagtga aactaggtta 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg aatgtagaca aatcctccaa cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc agtaatggac 300

tactactttg actactgggg ccaaggcacc actctcacag tctcctca 348

<210> 388
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 388
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat agctatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa ac 322

<210> 389
<211> 345
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 389
caggtgcaac tgaagcagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgttcatc 60

acatgcaccg tctcagggtt ctcattaacc agctatgaaa taaactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggactg gtggaagcac aaattataat 180

tcagctctca tatccagact gagcatcagc aaagacaact ccaagagcct agttttctta 240

aaaatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatatatt actgtgtaag aggtgtttat 300

gctatggact actggggtca aggaacctca gtcaccgtct cctca 345

<210> 390
<211> 323
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 390
gacatcaaga tgacccagtc tccatcttcc atgtatgcat ctctaggaga gagagtcact 60

atcacttgca aggcgagtca ggacattaat aattatttaa gctggttcca gcagaaacca 120

gggaaatctc ctaagaccct gatctatcgt gcaaacagat tggtagatgg ggtcccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggcaagat tattctctca ccatcagcag cctggagtat 240

gaagatatgg gaatttatta ttgtctacag tatgatgagt ttccgtacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acg 323

<210> 391
<211> 333
<212> ADN

<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 391
gaggtccagc ttcagcagtc aggacctgag ctggtgaaac ctggggcctc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tgcactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggattc ttttatcctt acaacggtaa tactgtctac 180

agccagaagt tcaagagcaa ggccacattg actgtagaca attcctccag cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagacttaac 300

tgggagggct actggggcca aggcaccacc ctc 333

<210> 392
<211> 337
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 392
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcattgta catagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgct ttcaaggttc acatgttccg 300

ctcacgttcg gtgctgggac caagctggag ctgaaac 337

<210> 393
<211> 357
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 393
caggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaggata 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcaca agctactata tacactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gaaatggtaa tactaagtac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagatca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagagagaga 300

tggttactac tatggtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgca 357

<210> 394
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 394
agtattgtga tgacccagac tcccaaattc ctgcttgtat cagcaggaga cagggttacc 60

ataacctgca aggccagtca gagtgtgagt aatgatgtag gttggtacca acagaagcca 120

gggcagtctc ctaaactgct gatatactat gcatccaatc gctacaatgg agtccctgat 180

cgcttcactg gcagtggata tgggacggat ttcactttca ccatcagcac tgtgcaggct 240

gaagacctgg cagtttattt ctgtcagcag gattatagct ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 395
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 395
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta taccttcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg ggtgggctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatcg acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aagagtgggg 300

gattacgtcg gctttgacta ctggggccaa ggcaccactc tcacagtctc ctca 354

<210> 396
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 396
gatatccaga tgacacagac tgcatcctcc ctgtctgcct ctctgggaga cagagtcacc 60

atcagttgca gggcaagtca ggacattaac aattatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gatggaactg ttaaactcct gatctactac acatcaagat tacactcagg agtcccatca 180

aggttcagtg gcagtgggtc tggaacagat tattctctca ccattagcat cctggaacaa 240

gaagatattg ccacttactt ttgccaacag ggtgatacgc ttccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 397
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 397
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgacgaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cctctggata taccttcaca gactattcat tgcactgggt gaagcaggct 120

ctaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacactg agactggtga gccagcatat 180

gcagatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag cactgcctat 240

ttgcagatca acgacctcaa aaatgaggac acgactacat atttctgtgg tatttacgac 300

gggtatgcta tggactactg gggtcaagga acctcagtca ccgtctcctc a 351

<210> 398
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 398
caaattgttc tcacccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gtgccagctc aagtgtaagt tacatgtact ggtaccagca gaagccagga 120

tcctccccca gactcctgat ttatgacaca tccaacctgg cttctggagt ccctgttcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcttac tctctcacaa tcagccgaat ggaggctgaa 240

gatactgcca cttattattg ccaggagtgg agtaataatc cgctcacgtt cggtgatggg 300

accaagctgg agctgaaac 319

<210> 399
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 399
cagatccagt tggtgcagtc tggacctgag ctgaagaagc ctggagagac agtcaagatc 60

tcctgcaagg cttctgggta taccctcaca aactatggaa tgaactgggt gaagcaggct 120

ccaggaaagg gtttaaagtg gatgggctgg ataaacacct acactggaga gccaacatat 180

gctgatgact tcaagggacg gtttgccttc tctttggaaa cctctgccag gattgtctat 240

ttgcagatca acaacctcaa aaatgaggac acggctacat atttctgtgc aaaatatgag 300

gcccacgagg ggtttgttta ttggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 400
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 400
gacatccaga tgaaccagtc tccatccagt ctgtctgcat cccttggaga cacaattacc 60

atcacttgcc atgccagtca gaacattaat gtttggttaa gctggtacca gcagaaacca 120

ggaaatattc caaaactatt gatctataag gcttcccact tgcacacagg cgtcccatca 180

aggttgagtg gcagtggatc tggaacaggt ttcacattaa ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagacattg ccacttacta ctgtcaacag ggtcaaagtt atccattcac gttcggctcg 300

gggacaacgt tggaaataaa ac 322

<210> 401
<211> 348
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 401
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acttgcgctg tctctgggtt ttcattaacc agctttggtg tacactgggt tcgccagcct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtt atatgggctg gtggaagcac aaattattat 180

tcggctctca tgtccagact gagcatcagc atagacaact ccaagagcca agttttctta 240

aagatgaaca gtctgcaaac tgatgacaca gccatgtact actgtgccag agactgggag 300

ggctggtttg cttactgggg ccaagggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 402
<211> 341
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 402

gacattgtga tgtcacagtc tccatcctcc ctaactgtgt cagttggaga gaaggttact 60

atgagctgca tgtccagtca gagcctttta tatagtagca ctcaaaagaa ctacttggcc 120

tggtaccagc agaaaccagg gcagtctcct aaactgctga tttactgggc atccactagg 180

gaatctgggg tccctgatcg cttcacaggc agtggatctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagtg tgaaggctga agacctggca gtttattact gtcagcaata ttatagctat 300

ccgtacacgt tcggaggggg gaccaagctg gaaataaaac g 341

<210> 403
<211> 351
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 403
gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggtta tgcattcact agctacaaca tgtactgggt gagtcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctt acaatggtgg cactagctac 180

aaccagaagt tcaggggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctcaag cacagcctac 240

atgcatctca acagcctgac atctgaggac tcggcagtct attattgtgc aagagagaac 300

tataggtact ttgacttctg gggccaaggc accactctca cagtctcctc a 351

<210> 404
<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 404
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca gtgcaagtag cagcgttagc tatatgtatt ggtatcagca gaaaccaggg 120

aaagccccta agctcctgat ctacctcact agtaacttgg caagtggggt cccatcaagg 180

ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc actctcacca tcagcagtct gcaacctgaa 240

gattttgcaa cttactactg tcaacagtgg cgtagtaacc cattcacgtt cggccagggg 300

acaaagttgg aaataaaac 319

<210> 405
<211> 373
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 405
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggaa tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcacacattt ggtgggatga tgttaagcgc 180

tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacgcata 300

gtttcctttg ataacgacgt tgtctctgct atggactact ggggtcaagg aaccctagtc 360

accgtctcct ccg 373

<210> 406
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 406
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtga gaacatttat tataatttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagctc ctaagctcct gatctatact gccaatagtt tggaagatgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttattt ttgtaaacag gcttatgacg ttcctccgac gttcggtgga 300

ggcaccaagc tggaaatcaa ac 322

<210> 407
<211> 352
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 407
caggtgcagc tggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg catctggata caccttcacc aggtactgga tacactggat acgacaggcc 120

cctggacaag ggcttgagtg gatgggatac atcaacccta caactgttta tactgagttc 180

aatcagaact tcaaggacag agtcaccatg accagggaca cgtccacgag cacagtctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaggcggt 300

agtaacttct ttgactactg gggccaaggc accactgtca cagtctcctc ag 352

<210> 408

<211> 319
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 408
gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60

atcacctgca gtgccagtag cagtgtgagc tacatgcact ggtaccagca gaaaccagat 120

cagtctccaa agctcctcat caaggatagt tccaaactcg cctcaggggt cccctcgagg 180

ttcagtggca gtggatctgg gacagatttc accctcacca tcaatagcct ggaagctgaa 240

gatgctgcaa cgtattactg tcagcagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cggtcagggg 300

accaagctgg agatcaaac 319

<210> 409
<211> 354
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 409
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggaa tgggtgtggg ctggatccgt 120

cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt acagacattt ggtgggatga taataagtac 180

tacaacccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240

gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacgaaga 300

gttaactatt attacgaccc gtactatgct atggactact ggggtcaagg aacc 354

<210> 410
<211> 322
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 410
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggcgagtca gagcgttagc aatgatgtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagttc ctaagctcct gatctattat gcatccaata ggtactcagg ggtcccatct 180

cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagatgttg caacttattt ctgtcagcag gattatagct ctccgtggac gttcggtgga 300

ggcaccaagg tggaaatcaa ac 322

<210> 411
<211> 355
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 411
caggtccagc ttgtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtt 60

tcctgcaagg cttctggata caccttcact aactatggta tgaattgggt gcgccaggcc 120

cccggacaaa ggcttgagtg gatgggatgg atcaacactt acactggtga cccaacatat 180

gcagatgatt tcaagggcag agtcaccatt accagggaca catccgcgag cacagcctac 240

atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggctgtgt attactgtgc gagaattggc 300

ggtaatagtc cctctgatta ctggggccaa ggcaccactg tcacagtctc ctcag 355

<210> 412
<211> 324
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 412
gagatcgtga tgacccagtc ccctgccaca ctgtccgtgt cccctggaga gagggccacc 60

ctgtcctgca aggcctccca gtccgtgtcc aacgacgtgg tgtggtacca gcagaagccc 120

ggacaggctc ccaggctgct gatctactac gcctccaaca ggtacaccgg catccctgcc 180

aggttctccg gatccggatc cggcaccgag ttcaccctga ccatctcctc cctgcagtcc 240

gaggacttcg ccgtgtacta ctgccagcag gactacacct ccccctggac ctttggccag 300

ggcaccaagc tggagatcaa gagg 324

<210> 413
<211> 353
<212> ADN
<213> secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 413
caggtgcagc tggtgcagtc cggcgccgaa gtgaagaaac ccggcgcctc cgtgaaggtg 60

tcctgcaagg cctccggcta caccttcacc aactacggca tgaactgggt gaggcaggct 120

cctggacagg gactggagtg gatgggctgg atcaacacct acaccggcga acccacctac 180

gccgacgact tcaagggcag ggtgaccatg accaccgaca cctccacctc caccgcctac 240

atggagctga ggtccctgag gtccgacgac accgccgtgt actactgcgc taggattggc 300

gactcctccc cctccgatta ctggggacag ggcaccctcg tgaccgtctc ctc 353

REIVINDICACIONES

1. Conjugado de anticuerpo y fármaco supresor de tumores de fórmula M-[L-D]n, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que
M comprende un anticuerpo anti-DLL3 que se une específicamente a un epítopo en el dominio DSL de una proteína DLL3 establecida como la SEQ Id NO: 3 ó 4;
L comprende un enlazador opcional;
D comprende un agente citotóxico; y
n es un número entero de 1 a 20.

2. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo anti-DLL3 se une específicamente a un epítopo que comprende los aminoácidos G203, R205 y P206 (SEQ ID NO: 10).

3. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo de internalización.

4. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el anticuerpo anti-DLL3 se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, anticuerpo quimérico, anticuerpo injertado con CDR, anticuerpo humanizado, aticuerpo humano, anticuerpo primatizado, anticuerpo multiespecífico, anticuerpo biespecífico, anticuerpo monovalente, anticuerpo multivalente, diacuerpo, fragmento Fab, fragmento $F(ab')_2$, fragmento Fv y fragmento ScFv; o un fragmento inmunoreactivo de los mismos que se une específicamente a un epítopo en el dominio DSL de una proteína DLL3 establecida como SEQ ID NO: 3 ó 4.

5. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según la reivindicación 4, en el que el anticuerpo anti-DLL3 es un anticuerpo quimérico, un anticuerpo injertado con CDR, un anticuerpo humano o un anticuerpo humanizado.

6. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende o compite por la unión a una proteína DLL3 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera estbalecida como SEQ ID NO: 60 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 61.

7. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 60 y tres CDR de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 61.

8. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 23-34 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L3, los residuos 26-32 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H1, los residuos 50-58 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H3, en el que los residuos se numeran según Chothia.

9. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 30-36 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L1, los residuos 46-55 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L2, los residuos 89-96 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L3, los residuos 30-35 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H1, los residuos 47-58 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H2 y los residuos 93-101 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H3, en el que los residuos se numeran según MacCallum.

10. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 24-34 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 60 para CDR-L3, los residuos 31-35 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H1, los residuos 50-65 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 61 para CDR-H3, en el que los residuos se numeran según Kabat.

11. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 210 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 211.

12. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende o compite por la unión a una proteína DLL3 humana con un anticuerpo que comprende una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 84 y una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 85.

13. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 12, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende tres CDR de una región variable de cadena ligera establecida como SEQ ID NO: 84 y tres CDR de una región variable de cadena pesada establecida como SEQ ID NO: 85.

14. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 12 o 13, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 23-34 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L3, los residuos 26-32 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H1, los residuos 50-58 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H3, en el que los residuos se numeran según Chothia.

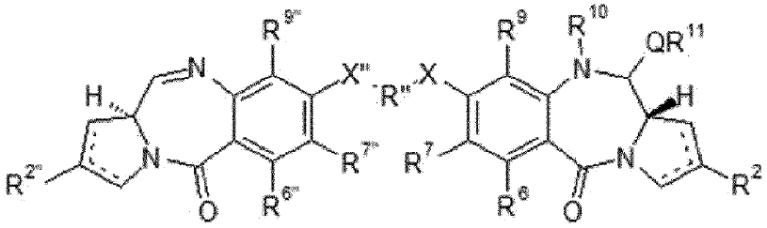
15. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 12 o 13, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 30-36 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L1, los residuos 46-55 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L2, los residuos 89-96 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L3, los residuos 30-35 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H1, los residuos 47-58 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H2 y los residuos 93-101 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H3, en el que los residuos se numeran según MacCallum.

16. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, 12 o 13, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende los residuos 24-34 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L1, los residuos 50-56 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L2, los residuos 89-97 de la SEQ ID NO: 84 para CDR-L3, los residuos 31-35 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H1, los residuos 50-65 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H2 y los residuos 95-102 de la SEQ ID NO: 85 para CDR-H3, en el que los residuos se numeran según Kabat.

17. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que el anticuerpo anti-DLL3 comprende una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 212 y una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos establecida como SEQ ID NO: 213.

18. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que D es una pirrolobenzodiazepina (PBD).

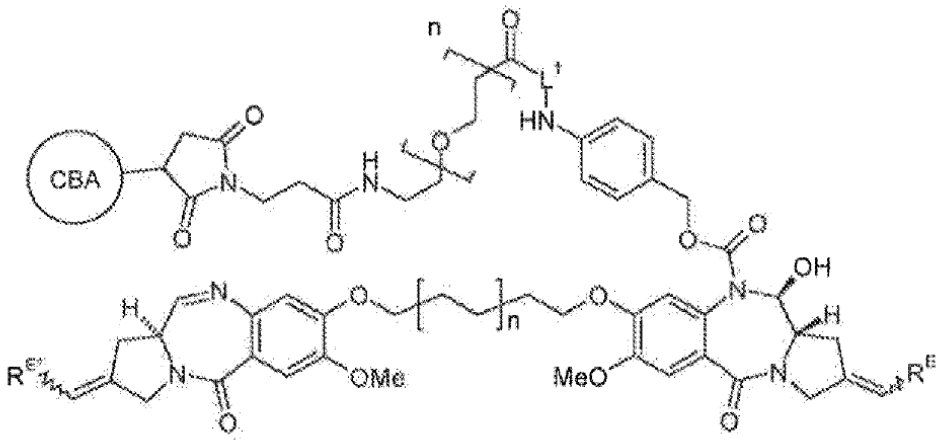
19. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según la reivindicación 18, en el que la pirrolobenzodiazepina comprende u conjugado de fórmula AC:



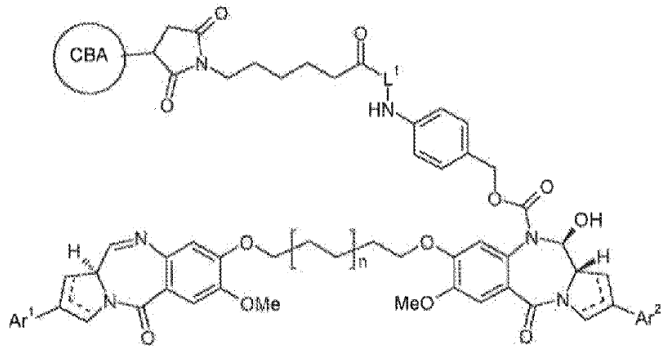
AC

en la que:
las líneas de puntos indican la presencia opcional de un doble enlace y en la que sólo una de las líneas de puntos en un anillo determinado puede ser un doble enlace;
R^2 se selecciona de H, OH, =O, $=CH_2$, CN, R, OR, $=CH\text{-}R^D$, $=C(R^D)_2$, $O\text{-}SO_2\text{-}R$, CO_2R y COR, y halo;
en el que R^D se selecciona de R, CO_2R, COR, CHO, CO_2H, y halo, preferiblemente en la que R^2 es R;
R^6 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn y halo, preferiblemente en la que R^6 y R^9 son H;
R^7 se selecciona de H, R, OH, OR, SH, SR, NH_2, NHR, NRR', NO_2, Me_3Sn y halo, preferiblemente en la que R^7 es OR, y preferiblemente en la que R es alquilo C_1;
R^{10} es un enlazador conectado al anticuerpo anti-DLL3;
Q se selecciona de O, S y NH, preferiblemente en la que Q es O;
R^{11} es H, o R o, cuando Q es O, SO_3M, en la que M es un catión metálico, preferiblemente en la que R^{11} es H;
R y R' se seleccionan cada uno independientemente de grupos alquilo C_{1-12}, heterociclilo C_{3-20} y arilo C_{5-20} opcionalmente sustituidos, y opcionalmente en relación con el grupo NRR', R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros opcionalmente sustituido; y
X se selecciona de O, S y N(H);
$R^{2''}$, $R^{6''}$, $R^{7''}$, $R^{9''}$ y X'' son como se definen según R^2, R^6, R^7, R^9 y X, respectivamente, preferiblemente en la que X y X" son O; y
R" es un grupo alquileno C_{3-12}, que comprende una cadena opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos, uno o más anillos, o ambos uno o más heteroátomos y uno o más anillos, en la que dichos uno o más anillos opcionales están sustituidos.

20. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según la reivindicación 19, que comprende la estructura:
(i)



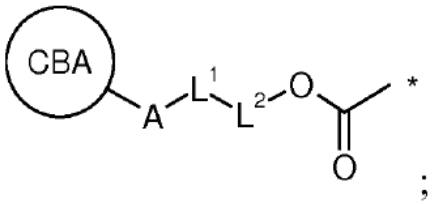
en la que:
CBA es un agente de unión celular que es el anticuerpo anti-DLL3,
n es 0 o 1,
L^1 es un enlazador
y R^E y $R^{E"}$ se seleccionan cada uno independientemente de H o R^D;
o
(ii)



en la que:
CBA es un agente de unión celular que es el anti-anticuerpo DLL3,
L^1 es un enlazador,
Ar^1 y Ar^2 son cada uno independientemente arilo C_{5-20} opcionalmente sustituido,
y n es 0 o 1.

21. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el enlazador comprende un enlazador escindible, opcionalmente un enlazador dipéptido.

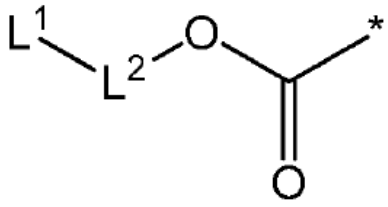
22. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-21, que comprende la estructura:



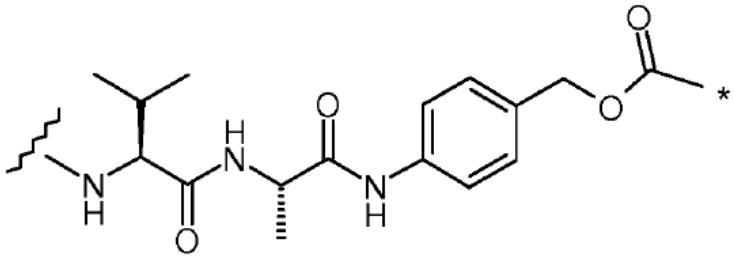
;

en la que:
CBA es un agente de unión celular que es el anticuerpo anti-DLL3 M;
A, L^1 y L^2 son componentes del enlazador L;
A es un grupo de conexión que conecta L^1 al agente de unión celular (CBA);

L^1 es opcionalmente un enlazador escindible;
L^2 es un enlace covalente o junto con el grupo -OC(=O)- forma un enlazador autoinmolativo; y
en la que el enlazador L se une a una pirrolobenzodiazepina (PBD) en la posición del asterisco (*);
y en la que opcionalmente el resto:



comprende la estructura:



;

en la que la línea ondulada indica el punto de unión de la estructura directamente a A o a una parte restante de L^1 que está conectada adicionalmente a A.

23. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, para su uso como un producto farmacéutico.

24. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, para su uso en un procedimiento para tratar un trastorno proliferativo en un sujeto, tal como en el que el trastorno proliferativo es cáncer, opcionalmente en el que el cáncer comprende un tumor neuroendocrino, y opcionalmente en el que el cáncer es cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de tiroides o carcinoma neuroendocrino de células grandes.

25. Conjugado de anticuerpo y fármaco, según cualquiera de las reivindicaciones 1-22, para su uso en un procedimiento para reducir la frecuencia de células iniciadoras de tumores en un sujeto.

26. Composición farmacéutica que comprende un conjugado de anticuerpo y fármaco según cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

ARNm, variante de transcrito 1, de tipo delta 3 (DLL3) de Homo sapiens

>gi|189163470|ref|NM_016941.3|

SEQ ID NO:1

AGATATAAGGCTTGGAAGCCAGCAGCTGCGACTCCCGAGACCCCCCCCACCAGAAGGCCATGGTCTCCCCACGGATGT
CCGGGCTCCTCTCCCAGACTGTGATCCTAGCGCTCATTTTCCTCCCCCAGACACGGCCCGCTGGCGTCTTCGAGCTG
CAGATCCACTCTTTCGGGCCGGGTCCAGGCCCTGGGGCCCCGCGGTCCCCCTGCAGCGCCCGGCTCCCCTGCCGCCT
CTTCTTCAGAGTCTGCCTGAAGCCTGGGCTCTCAGAGGAGGCCGCCGAGTCCCCGTGCGCCCTGGGCGCGGCGCTGA
GTGCGCGCGGACCGGTCTACACCGAGCAGCCCGGAGCGCCCGCGCCTGATCTCCCACTGCCCGACGGCCTCTTGCAG
GTGCCCTTCCGGGACGCCTGGCCTGGCACCTTCTCTTTCATCATCGAAACCTGGAGAGAGGAGTTAGGAGACCAGAT
TGGAGGGCCCGCCTGGAGCCTGCTGGCGCGCGTGGCTGGCAGGCGGCGCTTGGCAGCCGGAGGCCCGTGGGCCCGGG
ACATTCAGCGCGCAGGCGCCTGGGAGCTGCGCTTCTCGTACCGCGCGCGCTGCGAGCCGCCTGCCGTCGGGACCGCG
TGCACGCGCCTCTGCCGTCCGCGCAGCGCCCCCTCGCGGTGCGGTCCGGGACTGCGCCCCTGCGCACCGCTCGAGGA
CGAATGTGAGGCGCCGCTGGTGTGCCGAGCAGGCTGCAGCCCTGAGCATGGCTTCTGTGAACAGCCCGGTGAATGCC
GATGCCTAGAGGGCTGGACTGGACCCCTCTGCACGGTCCCTGTCTCCACCAGCAGCTGCCTCAGCCCCAGGGGCCCG
TCCTCTGCTACCACCGGATGCCTTGTCCCTGGGCCTGGGCCCTGTGACGGGAACCCGTGTGCCAATGGAGGCAGCTG
TAGTGAGACACCCAGGTCCTTTGAATGCACCTGCCCGCGTGGGTTCTACGGGCTGCGGTGTGAGGTGAGCGGGGTGA
CATGTGCAGATGGACCCTGCTTCAACGGCGGCTTGTGTGTCGGGGGTGCAGACCCTGACTCTGCCTACATCTGCCAC
TGCCCACCCGGTTTCCAAGGCTCCAACTGTGAGAAGAGGGTGGACCGGTGCAGCCTGCAGCCATGCCGCAATGGCGG
ACTCTGCCTGGACCTGGGCCACGCCCTGCGCTGCCGCTGCCGCGCCGGCTTCGCGGGTCCTCGCTGCGAGCACGACC
TGGACGACTGCGCGGGCCGCGCCTGCGCTAACGGCGGCACGTGTGTGGAGGGCGGCGGCGCGCACCGCTGCTCCTGC
GCGCTGGGCTTCGGCGGCCGCGACTGCCGCGAGCGCGCGGACCCGTGCGCCGCGCGCCCCTGTGCTCACGGCGGCCG
CTGCTACGCCCACTTCTCCGGCCTCGTCTGCGCTTGCGCTCCCGGCTACATGGGAGCGCGGTGTGAGTTCCCAGTGC
ACCCCGACGGCGCAAGCGCCTTGCCCGCGGCCCCGCCGGGCCTCAGGCCCGGGGACCCTCAGCGCTACCTTTTGCCT
CCGGCTCTGGGACTGCTCGTGGCCGCGGGCGTGGCCGGCGCTGCGCTCTTGCTGGTCCACGTGCGCCGCCGTGGCCA
CTCCCAGGATGCTGGGTCTCGCTTGCTGGCTGGGACCCCGGAGCCGTCAGTCCACGCACTCCCGGATGCACTCAACA
ACCTAAGGACGCAGGAGGGTTCCGGGGATGGTCCGAGCTCGTCCGTAGATTGGAATCGCCCTGAAGATGTAGACCCT
CAAGGGATTTATGTCATATCTGCTCCTTCCATCTACGCTCGGGAGGTAGCGACGCCCCTTTTCCCCCCGCTACACAC
TGGGCGCGCTGGGCAGAGGCAGCACCTGCTTTTTCCCTACCCTTCCTCGATTCTGTCCGTGAAATGAATTGGGTAGA
GTCTCTGGAAGGTTTTAAGCCCATTTTCAGTTCTAACTTACTTTCATCCTATTTTGCATCCCTCTTATCGTTTTGAG
CTACCTGCCATCTTCTCTTTGAAAAACCTATGGGCTTGAGGAGGTCACGATGCCGACTCCGCCAGAGCTTTTCCACT
GATTGTACTCAGCGGGGAGGCAGGGGAGGCAGAGGGGCAGCCTCTCTAATGCTTCCTACTCATTTTGTTTCTAGGCC
TGACGCGTCTCCTCCATCCGCACCTGGAGTCAGAGCGTGGATTTTTGTATTTGCTCGGTGGTGCCCAGTCTCTGCCC
CAGAGGCTTTGGAGTTCAATCTTGAAGGGGTGTCTGGGGGAACTTTACTGTTGCAAGTTGTAAATAATGGTTATTTA
TATCCTATTTTTTCTCACCCCATCTCTCTAGAAACACCTATAAAGGCTATTATTGTGATCAGTTTTGACTAACAAAA

Figura 1A

ARNm, variante de transcrito 2, de tipo delta 3 (DLL3) de Homo sapiens

>gi|189163469|ref|NM_203486.2|

SEQ ID NO. 2

AGATATAAGGCTTGGAAGCCAGCAGCTGCGACTCCCGAGACCCCCCCCACCAGAAGGCCATGGTCTCCCCACGGATGTC
CGGGCTCCTCTCCCAGACTGTGATCCTAGCGCTCATTTTCCTCCCCCAGACACGGCCCGCTGGCGTCTTCGAGCTGCA
GATCCACTCTTTCGGGCCGGGTCCAGGCCCTGGGGCCCCGCGGTCCCCCTGCAGCGCCCGGCTCCCCTGCCGCCTCTT
CTTCAGAGTCTGCCTGAAGCCTGGGCTCTCAGAGGAGGCCGCCGAGTCCCCGTGCGCCCTGGGCGCGGCGCTGAGTGC
GCGCGGACCGGTCTACACCGAGCAGCCCGGAGCGCCCGCGCCTGATCTCCCACTGCCCGACGGCCTCTTGCAGGTGCC
CTTCCGGGACGCCTGGCCTGGCACCTTCTCTTTCATCATCGAAACCTGGAGAGAGGAGTTAGGAGACCAGATTGGAGG
GCCCGCCTGGAGCCTGCTGGCGCGCGTGGCTGGCAGGCGGCGCTTGGCAGCCGGAGGCCCGTGGGCCCGGGACATTCA
GCGCGCAGGCGCCTGGGAGCTGCGCTTCTCGTACCGCGCGCGCTGCGAGCCGCCTGCCGTCGGGACCGCGTGCACGCG
CCTCTGCCGTCCGCGCAGCGCCCCCTCGCGGTGCGGTCCGGGACTGCGCCCCTGCGCACCGCTCGAGGACGAATGTGA
GGCGCCGCTGGTGTGCCGAGCAGGCTGCAGCCCTGAGCATGGCTTCTGTGAACAGCCCGGTGAATGCCGATGCCTAGA
GGGCTGGACTGGACCCCTCTGCACGGTCCCTGTCTCCACCAGCAGCTGCCTCAGCCCCAGGGGCCCGTCCTCTGCTAC
CACCGGATGCCTTGTCCCTGGGCCTGGGCCCTGTGACGGGAACCCGTGTGCCAATGGAGGCAGCTGTAGTGAGACACC
CAGGTCCTTTGAATGCACCTGCCCGCGTGGGTTCTACGGGCTGCGGTGTGAGGTGAGCGGGGTGACATGTGCAGATGG
ACCCTGCTTCAACGGCGGCTTGTGTGTCGGGGGTGCAGACCCTGACTCTGCCTACATCTGCCACTGCCCACCCGGTTT
CCAAGGCTCCAACTGTGAGAAGAGGGTGGACCGGTGCAGCCTGCAGCCATGCCGCAATGGCGGACTCTGCCTGGACCT
GGGCCACGCCCTGCGCTGCCGCTGCCGCGCCGGCTTCGCGGGTCCTCGCTGCGAGCACGACCTGGACGACTGCGCGGG
CCGCGCCTGCGCTAACGGCGGCACGTGTGTGGAGGGCGGCGGCGCGCACCGCTGCTCCTGCGCGCTGGGCTTCGGCGG
CCGCGACTGCCGCGAGCGCGCGGACCCGTGCGCCGCGCGCCCCTGTGCTCACGGCGGCCGCTGCTACGCCCACTTCTC
CGGCCTCGTCTGCGCTTGCGCTCCCGGCTACATGGGAGCGCGGTGTGAGTTCCCAGTGCACCCCGACGGCGCAAGCGC
CTTGCCCGCGGCCCCGCCGGGCCTCAGGCCCGGGGACCCTCAGCGCTACCTTTTGCCTCCGGCTCTGGGACTGCTCGT
GGCCGCGGGCGTGGCCGGCGCTGCGCTCTTGCTGGTCCACGTGCGCCGCCGTGGCCACTCCCAGGATGCTGGGTCTCG
CTTGCTGGCTGGGACCCCGGAGCCGTCAGTCCACGCACTCCCGGATGCACTCAACAACCTAAGGACGCAGGAGGGTTC
CGGGGATGGTCCGAGCTCGTCCGTAGATTGGAATCGCCCTGAAGATGTAGACCCTCAAGGGATTTATGTCATATCTGC
TCCTTCCATCTACGCTCGGGAGGCCTGACGCGTCTCCTCCATCCGCACCTGGAGTCAGAGCGTGGATTTTTGTATTTG
CTCGGTGGTGCCCAGTCTCTGCCCCAGAGGCTTTGGAGTTCAATCTTGAAGGGGTGTCTGGGGGAACTTTACTGTTGC
AAGTTGTAAATAATGGTTATTTATATCCTATTTTTTCTCACCCCATCTCTCTAGAAACACCTATAAAGGCTATTATTG
TGATCAGTTTTGACTAACAAAAAA

Figura 1B

Precursor de isoforma 1 de proteína de tipo delta 3 (DLL3) de Homo sapiens

>gi|8393264|ref|NP_058637.1|

SEQ ID NO. 3

MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSE
EAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAW
SLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPL
EDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDG
NPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNC
EKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG
FGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQR
YLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSS
VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK

Figura 1C

Precursor de isoforma 2 de proteína de tipo delta 3 (DLL3) de Homo sapiens

>gi|45243561|ref|NP_982353.1|

SEQ ID NO. 4

MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSE
EAAESPCALGAALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAW
SLLARVAGRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPL
EDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDG
NPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNC
EKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALG
FGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAPPGLRPGDPQR
YLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSS
VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREA

Figura 1D

ES 2 645 272 T3

Alineación de dos isoformas de DLL3 humanas **(NP_058637 = var 1; NP_928353 = var 2)**

```
                    1                                                                              80
NP_058637     (1)   MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALG
NP_982353     (1)   MVSPRMSGLLSQTVILALIFLPQTRPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARLPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALG

                    81                                                                            160
NP_058637    (81)   AALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWAR
NP_982353    (81)   AALSARGPVYTEQPGAPAPDLPLPDGLLQVPFRDAWPGTFSFIIETWREELGDQIGGPAWSLLARVAGRRRLAAGGPWAR

                    161                                                                           240
NP_058637   (161)   DIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCL
NP_982353   (161)   DIQRAGAWELRFSYRARCEPPAVGTACTRLCRPRSAPSRCGPGLRPCAPLEDECEAPLVCRAGCSPEHGFCEQPGECRCL

                    241                                                                           320
NP_058637   (241)   EGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGP
NP_982353   (241)   EGWTGPLCTVPVSTSSCLSPRGPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPRSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGP

                    321                                                                           400
NP_058637   (321)   CFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRAC
NP_982353   (321)   CFNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGPRCEHDLDDCAGRAC

                    401                                                                           480
NP_058637   (401)   ANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAP
NP_982353   (401)   ANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHGGRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGASALPAAP

                    481                                                                           560
NP_058637   (481)   PGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSS
NP_982353   (481)   PGLRPGDPQRYLLPPALGLLVAAGVAGAALLLVHVRRRGHSQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGSGDGPSSS

                    561                                                     618
NP_058637   (561)   VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREVATPLFPPLHTGRAGQRQHLLFPYPSSILSVK            SEQ ID NO. 3
NP_982353   (561)   VDWNRPEDVDPQGIYVISAPSIYAREA---------------------------------          SEQ ID NO. 4
```

Figura 1E

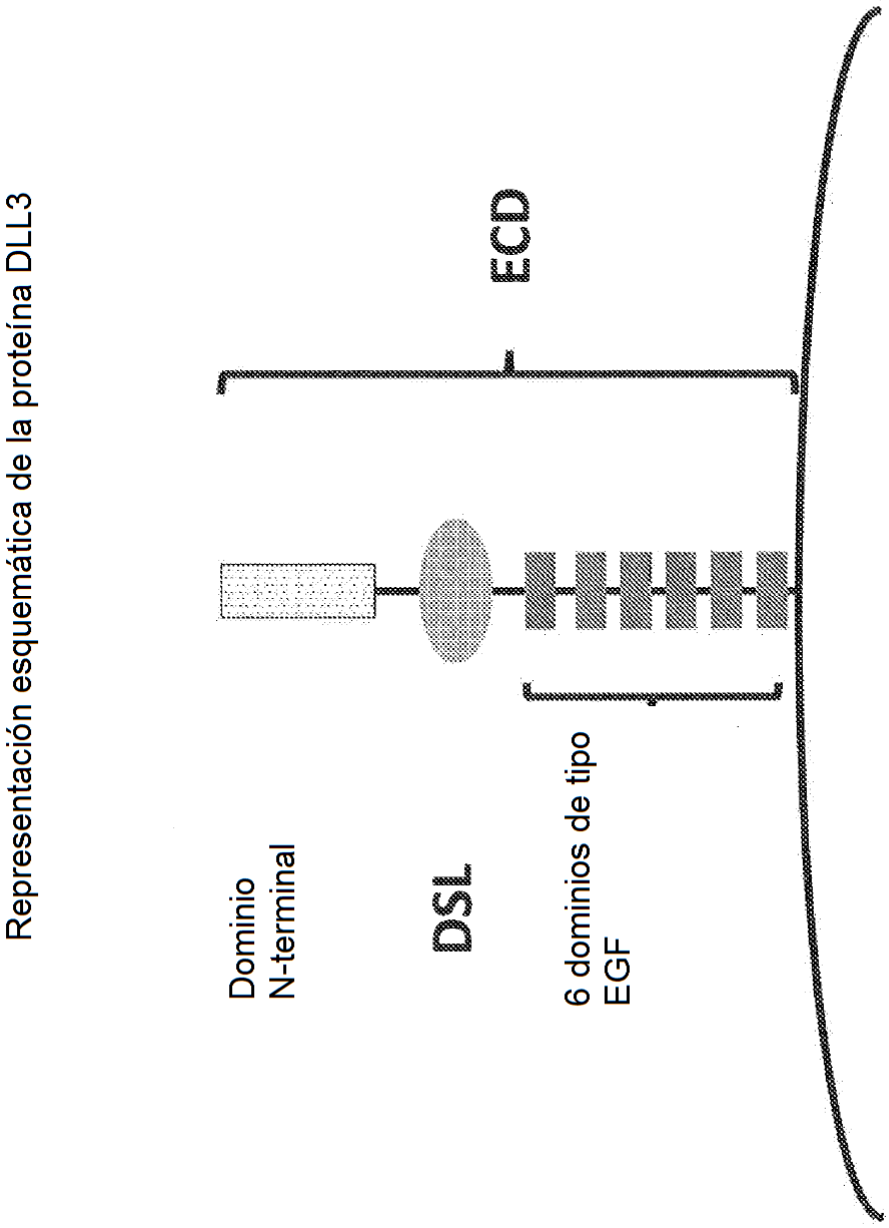

Representación esquemática de la proteína DLL3
ECD
Dominio
N-terminal
DSL
6 dominios de tipo
EGF
Célula tumoral

Figura 1F

Porcentaje de identidad entre las proteínas de los mimebros de la familia de DLL de Homo sapiens

Proteína completa			
Familia de DLL Homo sapiens	DLL1 (NP_005609)	DLL3v1 (NP_058637)	DLL3v2 (NP_982353)
DLL3v1 (NP_058637)	28.8%		
DLL3v2 (NP_982353)	28.0%	94.8%	
DLL4 (NP_061947)	48.1%	28.0%	28.8%

ECD			
Familia de DLL Homo sapiens	DLL1 (NP_005609)	DLL3v1 (NP_058637)	DLL3v2 (NP_982353)
DLL3v1 (NP_058637)	33.8%		
DLL3v2 (NP_982353)	33.8%	100.0%	
DLL4 (NP_061947)	52.0%	32.6%	32.6%

Figura 2A

Porcentaje de identidad entre las proteínas DLL3 de varias especies

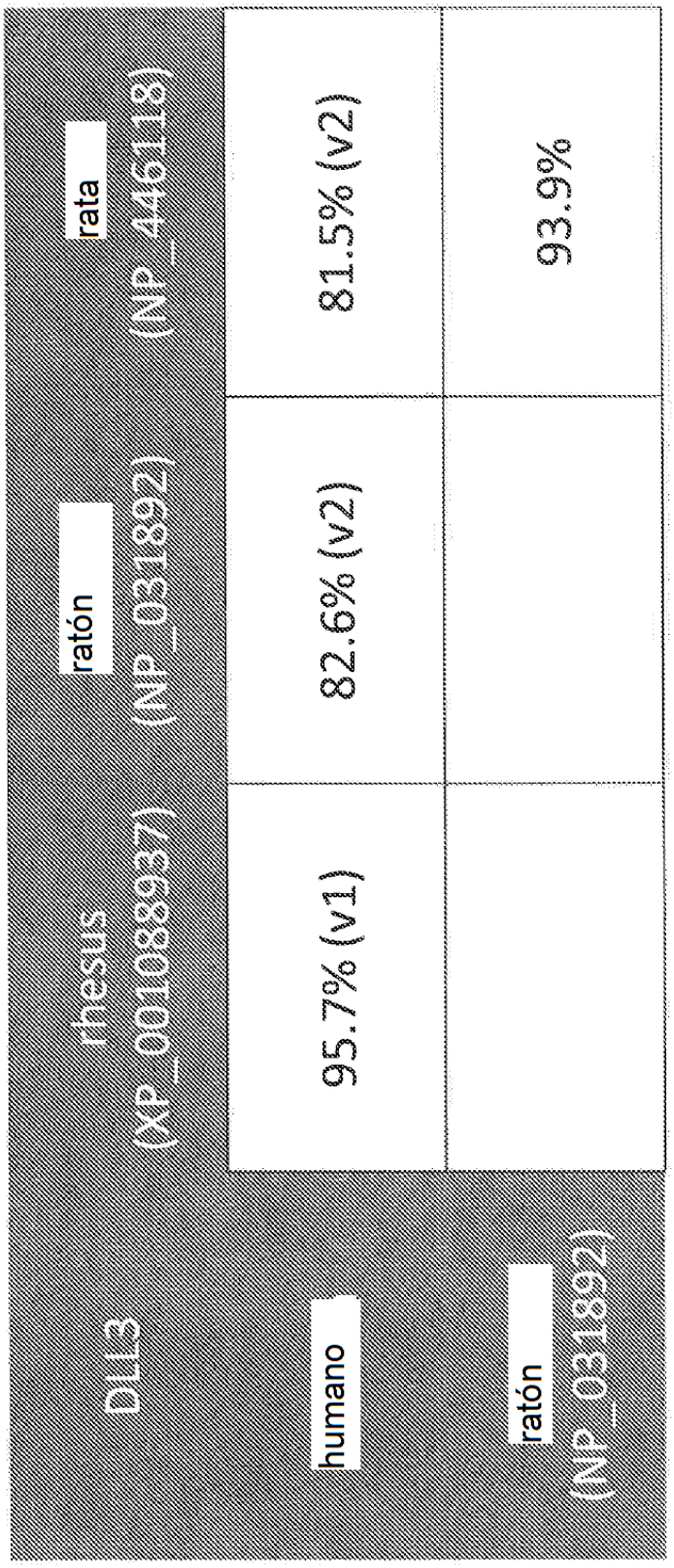


Figura 2B

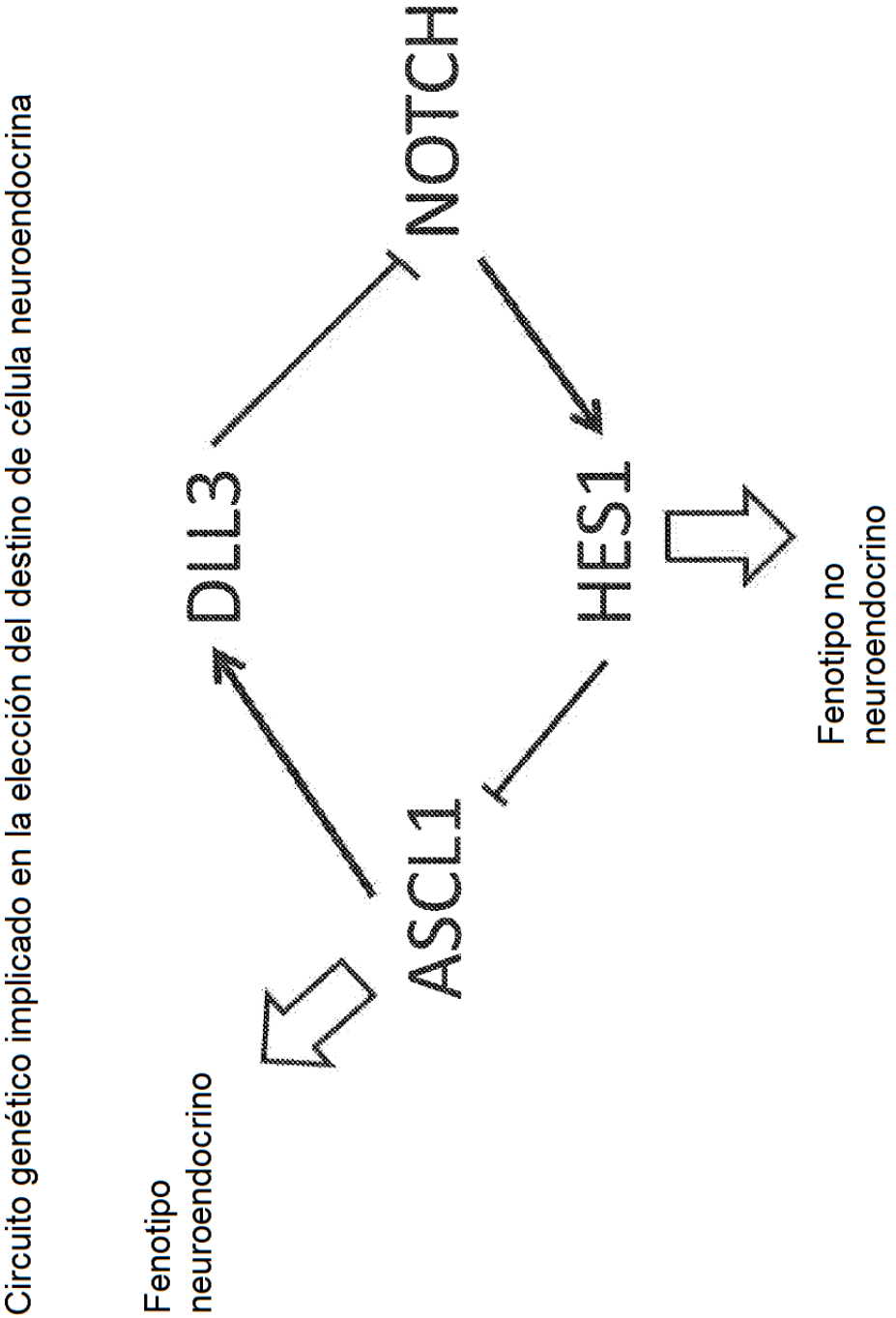

Circuito genético implicado en la elección del destino de célula neuroendocrina
Fenotipo neuroendocrino
ASCL1
DLL3
NOTCH
HES1
Fenotipo no neuroendocrino

Figura 3

Valores de expresión relativos para transcritos de ARNm seleccionados en varias muestras determinados mediante secuenciación del transcriptoma completo

	DLL1	DLL3	DLL4	NOTCH1	NOTCH2	NOTCH3	NOTCH4	ASCL1	NCAM1	CHGA	HES1	HES6	HEY1
LU37p3 - LCNEC	86.2	93.7	4.5	0.1	14.4	7.8	0.7	2690.8	72.0	94.0	2.7	55.1	5.6
LU64p2 - SCLC	10.9	34.3	10.8	8.2	0.2	0.7	5.7	418.4	57.8	729.5	6.3	2605.8	2.0
LU73p1 - SCLC	176.1	227.6	16.6	4.2	0.0	33.0	79.7	3429.1	77.5	515.0	34.5	3270.6	33.9
LU86p3 - SCLC	4.7	11.9	12.2	18.7	176.8	14.5	0.5	0.4	294.3	17.7	13.9	285.2	9.9
LU95p2 - SCLC	2.4	16.0	1.6	2.1	0.4	8.5	12.2	273.2	271.5	18.2	2.8	72.6	9.3
LU137p0 -LU_Ad	1.8	0.0	4.3	10.6	247.7	27.5	0.4	0.0	0.0	0.0	54.6	1.5	1.7
LU146p0 - LU_Ad	0.0	0.0	0.3	5.6	56.8	37.9	3.9	0.0	0.8	0.0	42.8	0.8	0.3
LU153p0 - LU_Ad	0.8	0.0	5.7	8.1	195.1	8.0	6.5	0.2	4.4	0.0	4.8	0.2	1.4
LU49p4 -- LU_SCC	2.6	0.7	0.0	7.6	104.2	0.0	1.3	0.0	0.0	0.0	62.1	4.3	0.0
LU70p4 - LU_SCC	4.7	0.0	0.8	12.6	123.2	1.8	0.1	0.0	0.0	0.3	42.3	2.1	0.0
LU76p5 - LU_SCC	0.8	0.0	4.8	20.0	32.5	0.1	0.0	3.4	0.3	0.3	23.0	0.8	0.0
OV26p3 - OV	34.2	65.4	15.7	0.0	101.0	17.4	0.6	2253.7	128.8	23.1	4.3	35.1	7.1
OV100p0 - OV	0.0	0.5	0.4	3.6	154.2	16.3	0.5	0.0	2.0	0.0	[illegible]	0.0	17.3
OV45p3 - OV	1.7	1.9	0.1	14.9	53.2	84.5	2.7	0.0	60.4	0.1	14.6	2.4	[illegible]
OV55p5 - OV	0.3	0.2	0.0	31.0	139.8	71.7	1.4	0.0	11.4	0.0	19.4	1.9	6.7
OV72METp0 - OV	0.0	0.1	0.2	1.6	303.1	46.8	0.2	0.3	34.5	0.1	17.1	1.9	2.0
OV91METp0 - OV	0.3	1.6	0.1	10.5	340.1	345.3	2.3	0.0	3.9	0.0	31.7	1.2	1.0
Pulmón normal 1	1.7	0.0	5.7	8.2	85.9	33.1	11.4	0.4	3.4	0.0	13.8	0.1	11.4
Pulmón normal 2	17.0	0.1	8.8	24.0	81.5	54.0	62.8	5.3	4.6	0.4	23.2	2.4	43.0
Pulmón normal 3	26.9	0.2	41.6	145.0	25.6	239.3	91.7	0.8	1.8	1.3	11.9	8.1	40.2
Pulmón normal 4	0.2	0.0	6.0	11.8	81.5	40.4	15.8	0.0	1.2	0.0	11.4	0.3	14.1
Ovario normal	0.3	0.0	5.1	7.8	250.9	44.1	5.1	0.6	125.5	0.2	8.5	0.7	0.4

Figura 4A

Valores de expresión relativos para transcritos de DLL3 en varias muestras determinados mediante secuenciación del transcriptoma completo

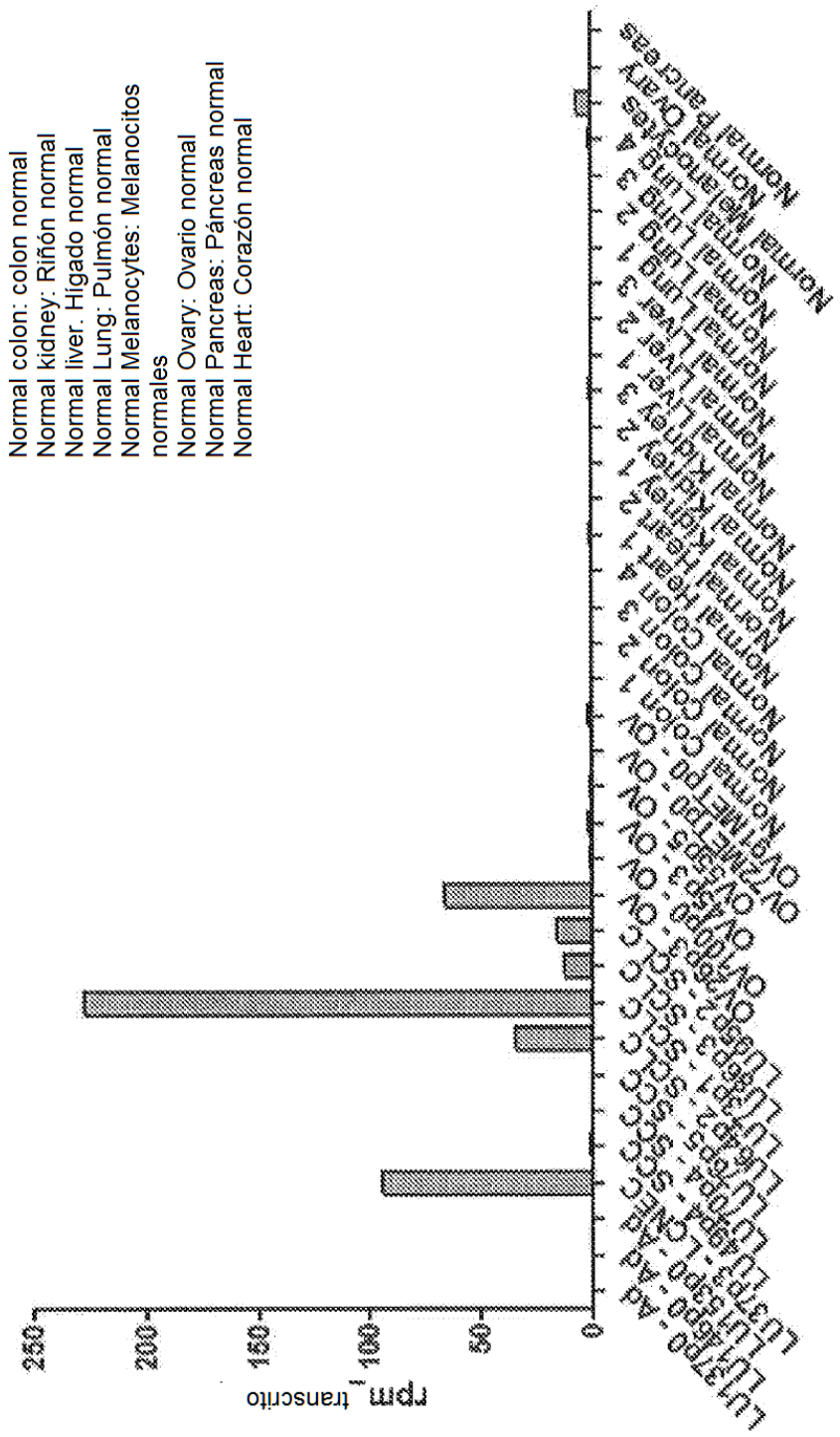


Figura 4B

Abundancia relativa de dos variantes de ARNm de DLL3 de Homo sapiens en tumores de pulmón seleccionados

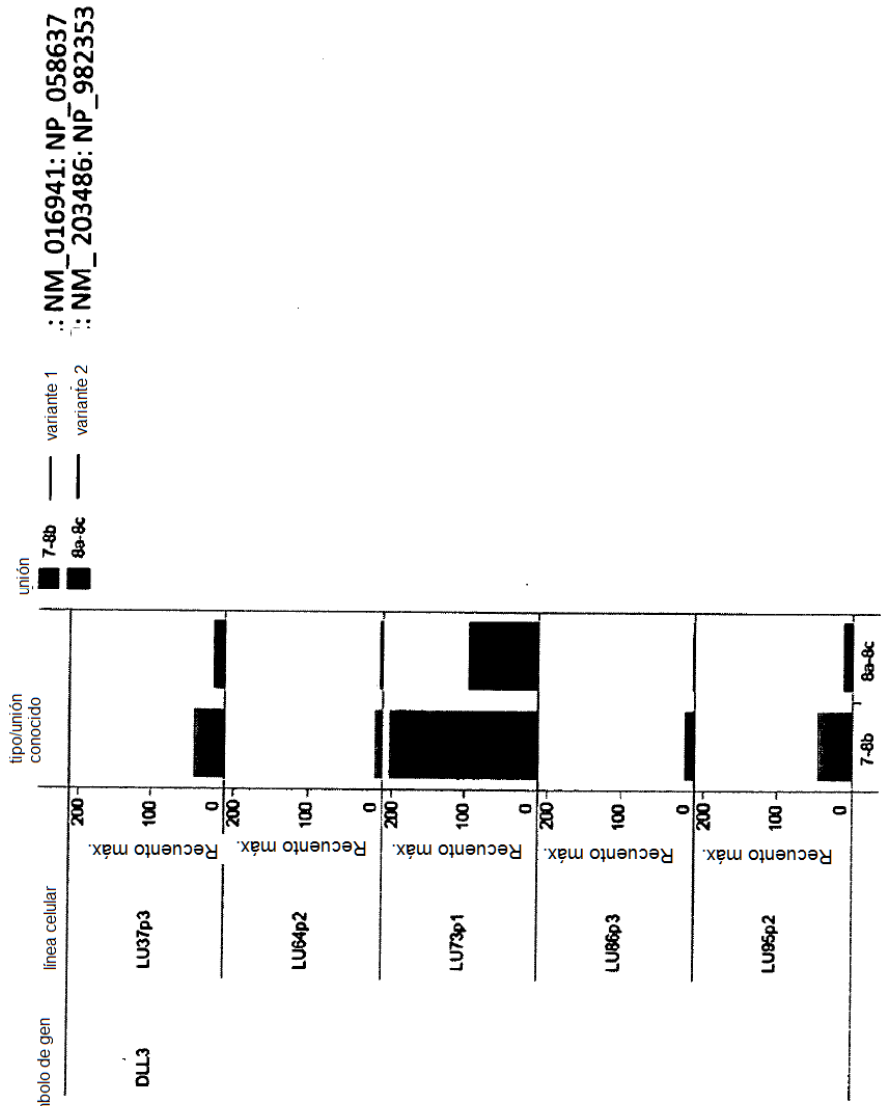


Figura 5

Agrupación jerárquica de Pearson Spearman no sesgada de datos de micromatriz NTX

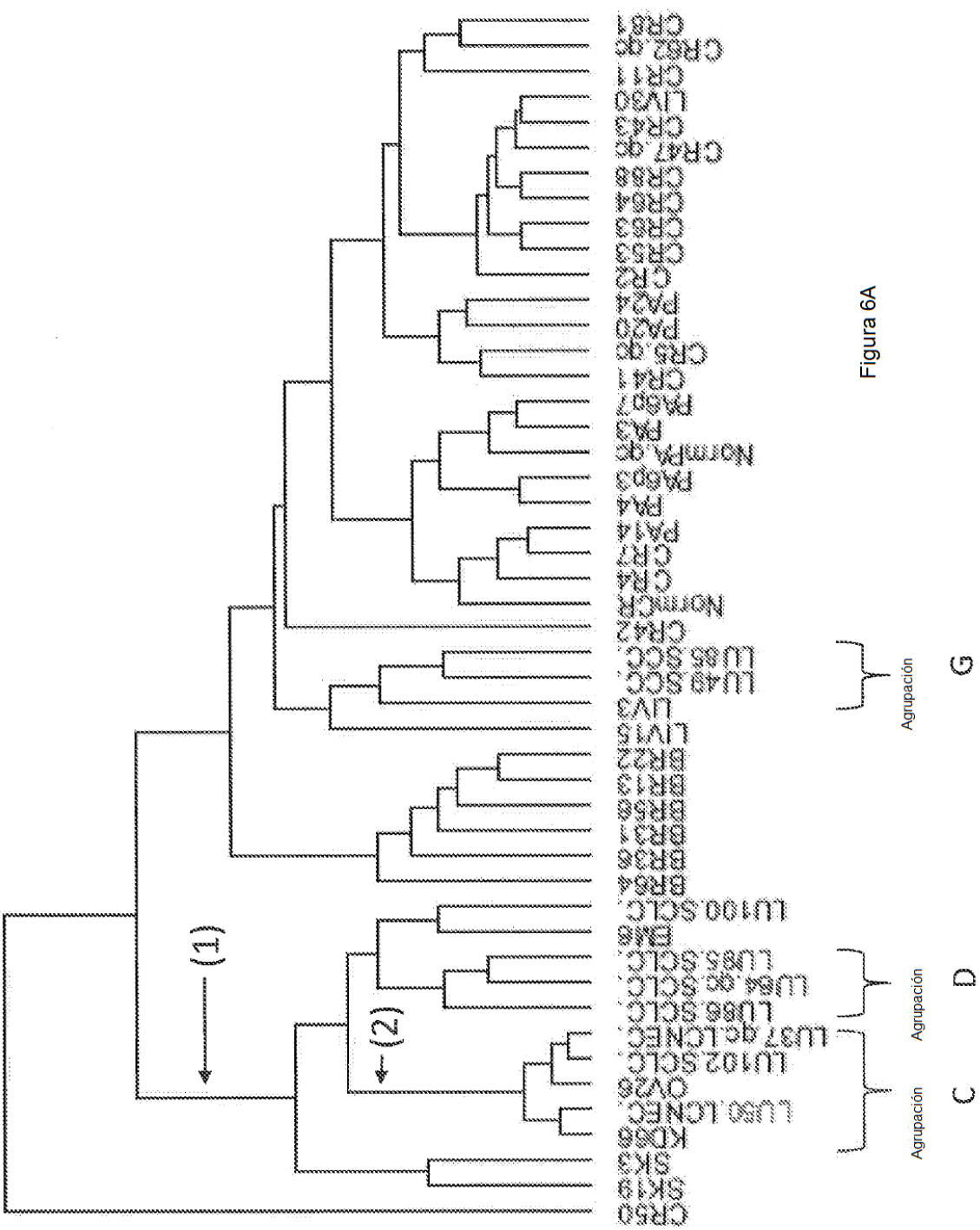


Figura 6A

Valores de intensidad normalizados promedio para marcadores comunes de fenotipo neuroendocrino

			Agrupación C					Agrupación D			Agrupación G	
	Símbol de gen	Mediana (48 muestras)	KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37 (LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64(SCLC)	LU95(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)
Homólogo 1 de complejo achaete-scute	ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	8	5
Calcitonina	CALCA	73	16138	8352	10035	14633	14547	70	24	2477	52	39
CGRP	CALCB	143	2534	1147	1547	2584	2757	13189	433	1264	65	81
CD117, receptor de kit	KIT	343	5978	4907	3561	6416	6254	12760	11215	15187	34	301
Cromogranina A	CHGA	53	6167	8902	12848	8206	7408	7950	19869	35715	1249	2364
Cromogranina B	CHGB	22	1615	2152	1516	1456	1242	2365	1362	4151	32	24
Dopa descaroxilasa	DDC	2441	21606	24512	23595	31824	25707	1498	4234	9297	134	286
Gamma (Neural) Enolasa	ENO2	1910	2054	1881	1911	1573	1262	4043	4737	11120	2472	2241
receptor alfa 1 de la familia de GDNF	GFRA1	9	263	29	37	146	133	90	4	6	9	4
CD56	NCAM1	82	551	875	801	999	727	2618	2519	3296	425	106
PGP9.5	UCHL1	415	16415	13168	12862	24212	19977	13414	9749	25738	122	8251
Proopiomelanocortina	POMC	94	751	427	590	750	657	66	560	5204	213	160
Somatostatina	SST	67	27000	1316	19913	5869	12189	35	9	62	90	28
Receptor 5 de somatostatina	SSTR5	613	733	906	875	636	633	907	344	622	918	401
Sinaptofisina	SYP	19	15	15	9	17	15	27	53	91	11	19
Factor de transcripción 1 de tiroides	NKX2-1	18	3137	3508	2734	5180	3315	1258	3585	2229	85	8

Figura 6B

Valores de intensidad normalizados promedio para genes seleccionados en la ruta Notch y ASCL1

		Agrupación C					Agrupación D			Agrupación G	
	Mediana (48 muestras)	KD66	LU50(LCNEC)	OV26	LU102(SCLC)	LU37(LCNEC)	LU86(SCLC)	LU64(SCLC)	LU95(SCLC)	LU49(SCC)	LU85(SCC)
ASCL1	9	6589	8238	9382	12169	9664	11	3390	10298	8	5
DLL1	51	348	565	406	497	179	218	98	514	29	120
DLL3	350	4584	3985	6232	5884	5233	1686	3137	5814	601	492
DLL4	614	601	445	592	301	280	763	198	673	357	469
HES1	670	128	129	160	92	82	551	137	335	2665	2024
HES6	117	196	361	481	416	279	5456	2716	3535	28	33
HEY1	89	86	101	116	103	77	1660	680	2502	3776	231
HEYL	87	157	132	128	148	132	2645	102	267	333	80
JAG1	630	159	114	110	95	111	743	521	311	9131	678
JAG2	125	335	529	398	420	247	324	513	611	159	153
NOTCH1	666	34	23	41	17	14	1039	381	202	4720	438
NOTCH2	26	6	11	12	16	12	105	11	1	37	5
NOTCH3	101	13	27	91	81	72	302	37	136	1474	322
NOTCH4	14	6	7	13	9	5	14	15	69	14	7
RBPJ	1289	1891	2255	1933	2717	2278	4502	2678	5167	1226	1029

Figura 6C

Expresión elevada de ARNm de HES6 en tumores neuroendocrinos

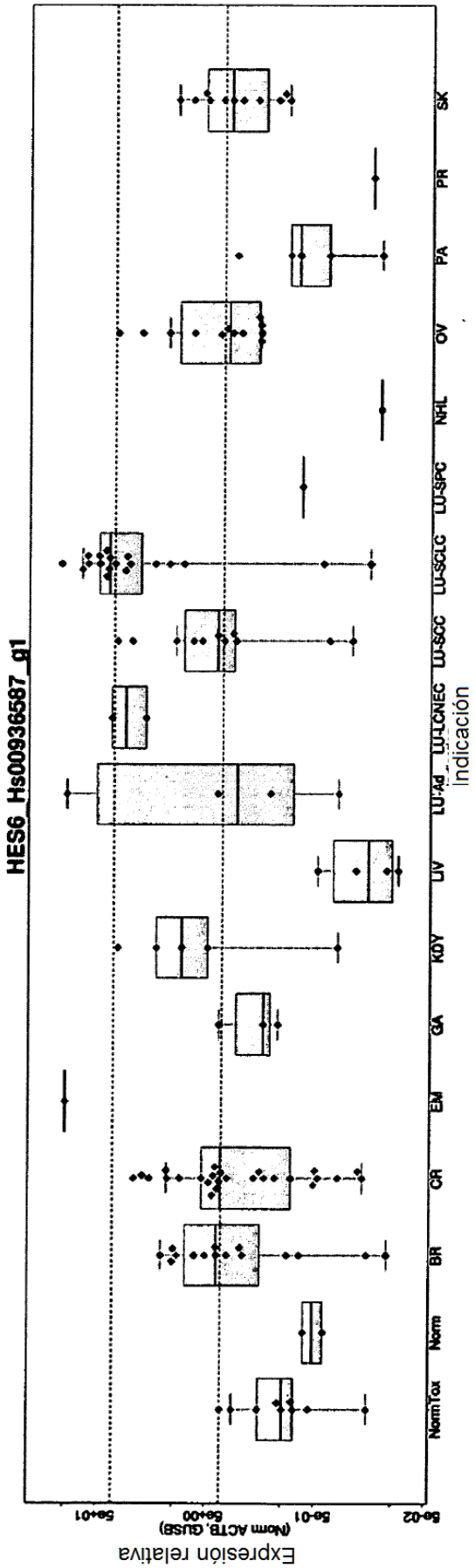


Figura 6D

Valores de expresión relativos para transcritos de DLL3 en varias muestras determinados por pPCR

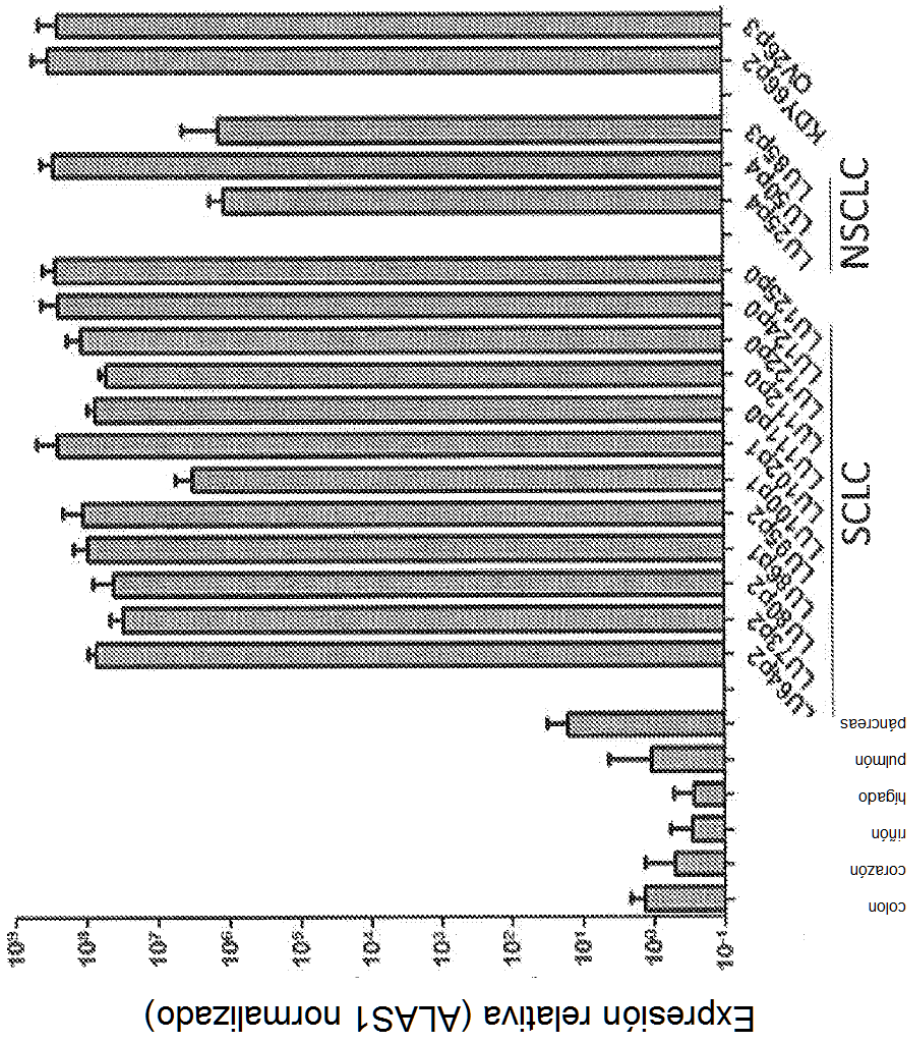
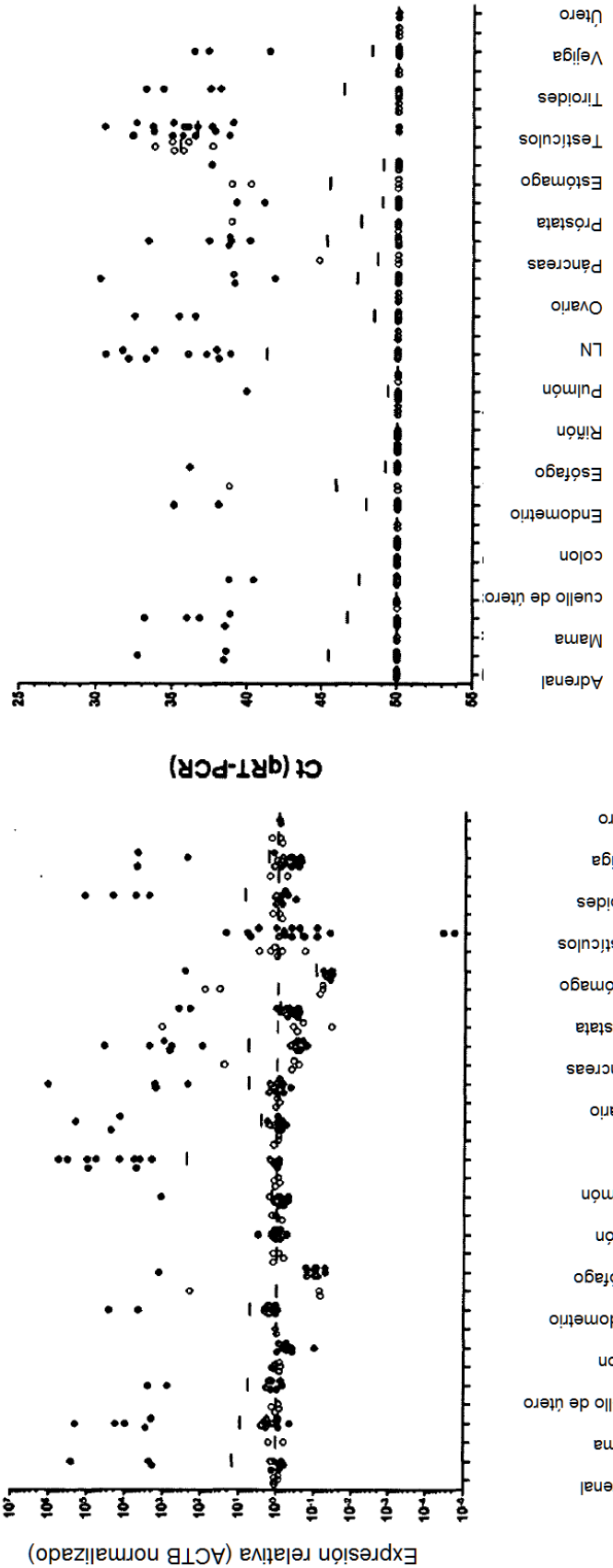


Figura 7

Expresión de ARNm de DLL3 en muestras normales y tumorales de dieciocho tipos de tejido



Expresión de la proteína DLL3 se regula por aumento en ciertos tumores NTX

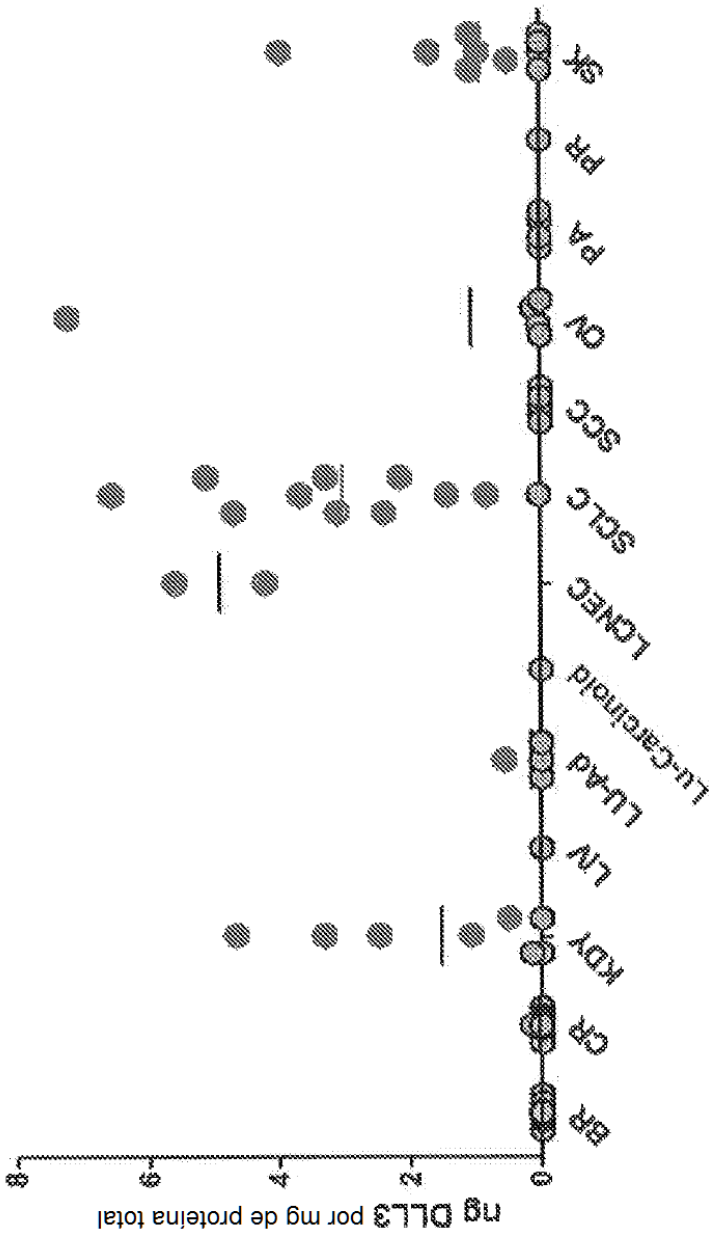


Figura 8C

Expresión de proteína de la ruta Notch en varios tumores

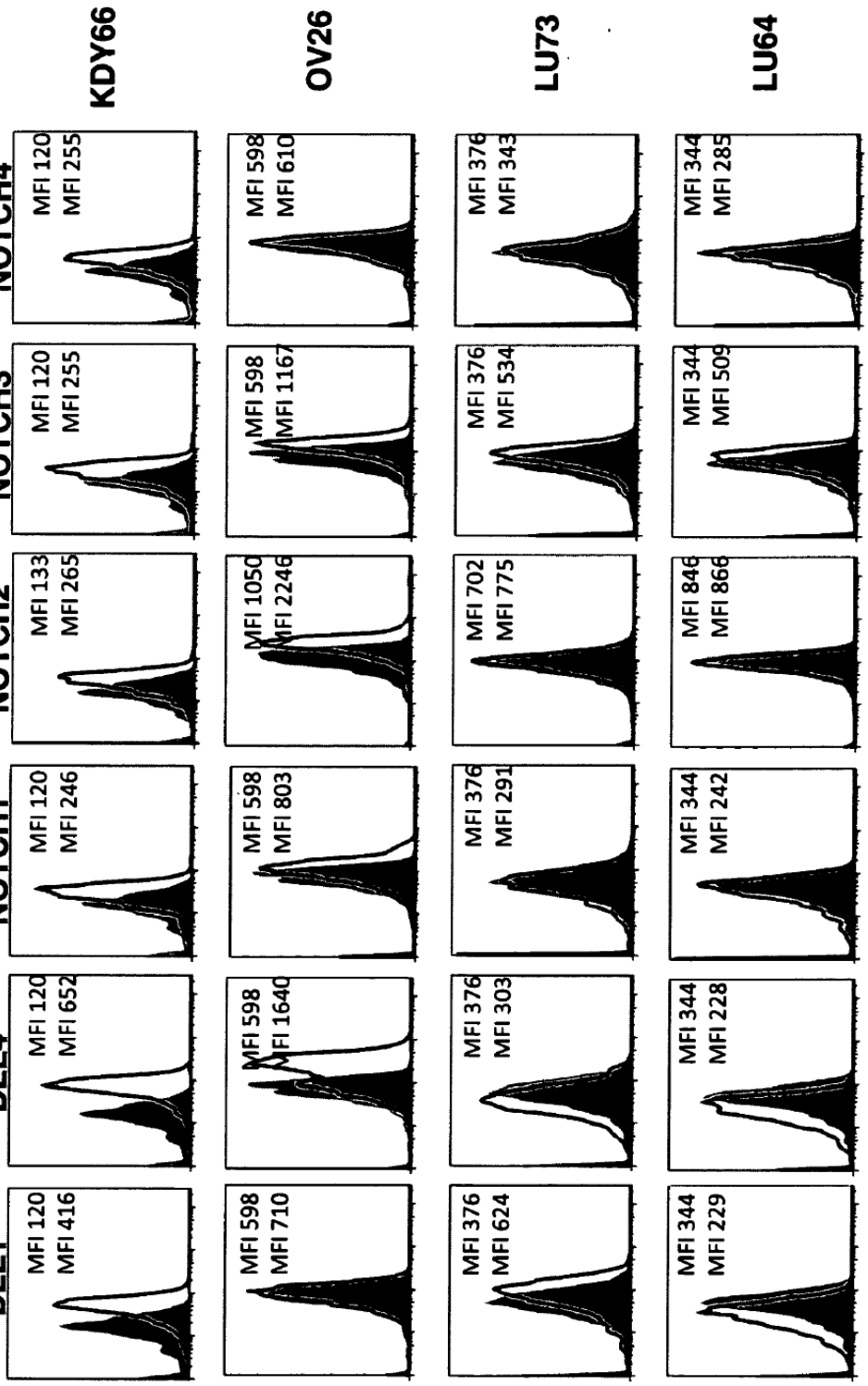


Figura 9

>ADN de DLL3 murino maduro en vector lentiviral

SEQ ID NO. 5

GCTGGTGTCTTCGAGCTACAAATTCATTCTTTCGGGCCAGGCCCAGGCCTCGGGACCCCACGCT
CCCCCTGCAACGCCCGAGGCCCTTGCCGCCTCTTCTTCAGGGTCTGCCTGAAGCCCGGAGTCTC
CCAGGAGGCCACCGAGTCCCTGTGCGCCCTGGGCGCAGCACTGAGCACGAGCGTCCCGGTCTAT
ACGGAGCACCCCGGAGAGTCAGCGGCTGCCCTGCCGCTGCCTGATGGCCTCGTACGTGTGCCCT
TCCGCGATGCTTGGCCGGGCACCTTCTCCCTCGTCATTGAAACCTGGAGAGAGCAGCTGGGAGA
GCATGCTGGAGGGCCCGCCTGGAACCTGCTAGCACGTGTGGTCGGCCGTAGACGCCTGGCGGCT
GGGGGCCCGTGGGCCCGCGATGTGCAGCGCACAGGCACATGGGAGTTGCACTTCTCCTACCGCG
CGCGGTGCGAGCCGCCCGCCGTCGGGGCCGCCTGCGCGCGCCTGTGCCGCTCACGCAGTGCCCC
CTCGCGGTGTGGCCCGGGACTGCGACCCTGCACGCCATTCCCAGACGAGTGCGAAGCCCCGTCT
GTGTGTCGACCAGGCTGCAGCCCCGAGCACGGCTACTGTGAAGAGCCTGATGAATGCCGTTGCC
TGGAGGGCTGGACTGGACCCCTCTGCACGGTCCCTGTCTCCACCAGTAGCTGCCTGAACTCCAG
GGTTCCTGGTCCTGCCAGCACTGGATGCCTTTTACCTGGGCCTGGACCTTGTGATGGGAACCCA
TGTGCCAATGGGGGCAGCTGTAGTGAAACCTCTGGCTCCTTTGAATGTGCCTGTCCCCGGGGAT
TCTACGGGCTTCGATGTGAGGTGAGCGGGGTCACGTGCGCAGATGGACCCTGCTTCAATGGCGG
CTTGTGTGTTGGCGGTGAAGATCCTGACTCTGCCTATGTCTGTCATTGCCCACCTGGTTTCCAA
GGCTCTAACTGTGAGAAGAGGGTGGACCGCTGTAGCCTGCAGCCATGTCAGAATGGCGGCCTCT
GCCTGGACCTGGGCCACGCGTTGCGCTGCCGCTGTCGCGCGGGATTCGCCGGGCCGCGCTGCGA
GCACGACCTGGACGACTGCGCCGGCCGCGCCTGTGCCAACGGCGGCACGTGCGTGGAGGGCGGC
GGCTCGCGCCGCTGCTCCTGTGCGCTGGGCTTCGGCGGGCGCGACTGCCGAGAACGCGCCGACC
CCTGCGCCTCCCGCCCCTGCGCGCATGGAGGCCGTTGCTACGCCCACTTCTCTGGCCTGGTCTG
CGCCTGCGCGCCCCGGCTACATGGGCGTGAGATGCGAGTTCGCTGTGCGCCCGGACGGCGCGGAC
GCGGTGCCCGCCGCCCCGCGGGGCCTGAGGCAGGCGGATCCACAGCGCTTTCTTCTGCCTCCCG
CCTTGGGGCTGCTGGTGGCCGCCGGTTTGGCTGGCGCCGCACTCTTGGTCATCCACGTTCGCCG
CCGAGGTCCTGGCCAGGATACCGGGACTCGCCTGCTTTCTGGGACCCGGGAGCCTTCGGTCCAC
ACGCTCCCGGATGCACTCAACAACCTGAGGTTACAAGACGGTGCTGGGGATGGCCCCAGTTCGT
CGGCTGACTGGAATCATCCTGAAGATGGAGACTCTAGATCCATTTATGTCATACCAGCCCCTTC
CATTTATGCACGAGAGGCCTGA

Figura 10A

>traducción de DLL3 murino maduro en vector lentiviral

SEQ ID NO. 6

AGVFELQIHSFGPGPGLGTPRSPCNARGPCRLFFRVCLKPGVSQEATESLCALGAALSTS
VPVYTEHPGESAAALPLPDGLVRVPFRDAWPGTFSLVIETWREQLGEHAGGPAWNLLARV
VGRRRLAAGGPWARDVQRTGTWELHFSYRARCEPPAVGAACARLCRSRSAPSRCGPGLRP
CTPFPDECEAPSVCRPGCSPEHGYCEEPDECRCLEGWTGPLCTVPVSTSSCLNSRVPGPA
STGCLLPGPGPCDGNPCANGGSCSETSGSFECACPRGFYGLRCEVSGVTCADGPCFNGGL
CVGGEDPDSAYVCHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCQNGGLCLDLGHALRCRCRAGFAGP
RCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGSRRCSCALGFGGRDCRERADPCASRPCAHGGRCYA
HFSGLVCACAPGYMGVRCEFAVRPDGADAVPAAPRGLRQADPQRFLLPPALGLLVAAGLA
GAALLVIHVRRRGPGQDTGTRLLSGTREPSVHTLPDALNNLRLQDGAGDGPSSSADWNHP
EDGDSRSIYVIPAPSIYAREA

Figura 10B

>ADN de DLL3 maduro deducidode cynomolgus

SEQ ID NO. 7

CCCCAAGCCAGGCCCGCTGGCGTGTTCGAACTGCAGATCCATAGCTTCGGCCCTGGCCCTGGACCCGGAGCCCCT
AGAAGCCCTTGTTCCGCTAGAGGCCCCTGCAGACTGTTCTTCAGAGTCTGCCTGAAGCCTGGCCTGAGCGAGGAG
GCTGCTGAGAGCCCTTGTGCTCTGGGAGCTGCCCTCAGCGCTAGGGGCCCTGTCTACACCGAGCAACCTGAGGCT
CCCGCTCCCGATCTGCCTCTCCCTAACGGCCTGCTGCAGGTGCCCTTCAGGGATGCTTGGCCCGGAACCTTCAGC
CTCATCATCGAGACCTGGAGGGAGGAACTCGGAGACCAGATTGGAGGACCCGCCTGGTCCCTGCTCGCTAGAGTG
ACAAGAAGAAGAAGGCTGGCTGCTGGCGGACCTTGGGCTAGAGATATCCAGAGAGCTGGCGCCTGGGAGCTCAGG
TTCAGCTACAGGGCCAGATGTGAGCTCCCTGCCGTGGGCACCGCTTGTACCAGGCTGTGTAGGCCCAGATCCGCC
CCTTCCAGATGTGGCCCCGGACTCAGACCTTGCGCTCCTCTCGAGGACGAGTGTGAAGCTCCTCCCGTCTGTAGG
GCCGGATGCAGCCTCGAGCACGGCTTCTGTGAGCAGCCTGGCGAATGTAGGTGCCTCGAAGGCTGGACCGGCCCT
CTCTGTATGGTGCCTGTCTCCACCTCCTCCTGTCTCGGACTGAGGGGCCCTTCCTCCGCTACAACCGGATGTCTG
GTCCCTGGACCTGGACCTTGCGACGGAAACCCTTGTGCCAACGGAGGCTCCTGTAGCGAGACCCCCGGAAGCTTT
GAATGTACCTGCCCCAGGGGCTTTTACGGCCTCAGATGCGAGGTCAGCGGAGTCACATGCGCCGACGGACCCTGC
TTTAATGGAGGACTCTGCGTGGGAGGAGCCGACCCTGATAGCGCTTACATCTGTCACTGTCCCCCCGGCTTTCAG
GGCTCCAACTGCGAGAAGAGGGTCGACAGGTGCTCCCTGCAACCCTGTAGAAATGGCGGCCTCTGCCTGGATCTG
GGACATGCTCTCAGGTGCAGATGTAGAGCTGGATTCGCCGGACCCAGGTGCGAGCATGATCTCGACGATTGTGCT
GGCAGGGCCTGCGCTAATGGAGGAACATGTGTGGAAGGAGGCGGAGCCCACAGATGCAGCTGCGCTCTCGGCTTC
GGCGGAAGAGACTGCAGAGAGAGGGCTGACCCTTGTGCCGCCAGGCCTTGTGCTCATGGCGGAAGGTGCTACGCC
CATTTCTCCGGACTCGTGTGCGCCTGCGCCCCTGGATATATGGGCGCTAGGTGCGAGTTTCCCGTCCACCCTGAT
GGAGTCAGCGCTCTCCCTGCCGCTCCTCCTGGACTGAGACCTGGAGATCCTCAGAGATACCTGCTCCCTCCTGCC
CTCGGACTCCTGGTCGCTGCTGGAGTCGCTGGAGCCGCTCTCCTCCTGGGACACGTCAGGAGAAGAGGCCACGCC
CAGGATGCTGGAAGCAGACTGCTGGCCGGAACACCCGAGCCTTCCGTCCATGCCCTGCCTGACGCCCTCAACAAC
CTGAGGACCCAGGAGGGCCCTGGAGATGTGCCTAGCAGCTCCGTCGACTGGAACAGACCTGAGGATGTGGACTCC
AGGGGCATCTACGTGATCAGCGCCCCCTCCATCTATGCCAGGGAGGTCGCCATGCCCCTCTTTCCTCCTCTGCAT
ACAGGCAGAGCCGGCCAGAGACAGAACCTGCTCTTCCCCTACCCCAGCAGCATCCTGTCCGTGAAGTGA

Figura 10C

> traducción de DLL3 maduro de cynomolgus

SEQ ID NO. 8

PQARPAGVFELQIHSFGPGPGPGAPRSPCSARGPCRLFFRVCLKPGLSEEAAESPCALGA
ALSARGPVYTEQPEAPAPDLPLPNGLLQVPFRDAWPGTFSLIIETWREELGDQIGGPAWS
LLARVTRRRRLAAGGPWARDIQRAGAWELRFSYRARCELPAVGTACTRLCRPRSAPSRCG
PGLRPCAPLEDECEAPPVCRAGCSLEHGFCEQPGECRCLEGWTGPLCMVPVSTSSCLGLR
GPSSATTGCLVPGPGPCDGNPCANGGSCSETPGSFECTCPRGFYGLRCEVSGVTCADGPC
FNGGLCVGGADPDSAYICHCPPGFQGSNCEKRVDRCSLQPCRNGGLCLDLGHALRCRCRA
GFAGPRCEHDLDDCAGRACANGGTCVEGGGAHRCSCALGFGGRDCRERADPCAARPCAHG
GRCYAHFSGLVCACAPGYMGARCEFPVHPDGVSALPAAPPGLRPGDPQRYLLPPALGLLV
AAGVAGAALLLGHVRRRGHAQDAGSRLLAGTPEPSVHALPDALNNLRTQEGPGDVPSSSV
DWNRPEDVDSRGIYVISAPSIYAREVAMPLFPPLHTGRAGQRQNLLFPYPSSILSVK

Figura 10D

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena ligera de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.3	QIVLTQSPAIMSVSLGERVTMTC	TASSSVSSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYFFTISSMEAEDAATYYC	HQYHRSPFTFGAGTKLKIR	20
SC16.4	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDISNY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLELEDIATYFC	QQGDMLPWTFGGGTKLEIK	22
SC16.5	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWTRNPLTFGAGTKLELK	24
SC16.7	NIMMTQSPSSLAVSAGEKVTMSC	KSSQSVLYSSNQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISTVQVEDLAVYYC	HQYLSSWTFGGGTKLEIK	26
SC16.8	EIQMTQSPSSMSASLGDRITITC	QATQDIVKN	LNWYQQKPGKPPSFLIY	YAIELAE	GVPSRFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFADYYC	LQFYEFPFTFGAGTKLELK	28
SC16.10	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQYHRSPFTFGSGTKLEIK	30
SC16.11	DVEMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLSDSDGKTY	LNWMFQRPGRSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGKHFPWTFGGGTKLEIK	32
SC16.13	QIVLTQSPALVSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MYWYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWRSNPFTFGSGTKLEIK	34
SC16.15	DIQMTQSPASLAASVGETVAITC	RASENIYYN	LAWYQQKQGKSPQLLIY	TANSLED	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSMQPEDSATYFC	KQAYDVPPTFGGGTKLEIK	36
SC16.18	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQNIINY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEPEDIATYYC	QQYSERPYTFGGGTKLEIKR	38
SC16.19	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTFTC	KASQDIHKY	VAWYQHKPGKGPRLLIH	YTSTLQP	GISSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYC	LQYNNLYTFGGGTKLEIKR	40
SC16.20	EIQMTQSPSSMSASLGDRITITC	QATQDIVKN	LNWYQQKPGKPPSFLIY	YATELAE	GVPSRFSGSGSGSDYSLTIRNLESEDFADHYC	LQFYEFPFTFGAGTKLELK	42
SC16.21	DIVMTQSPSSLAMSVGQKVTMSC	KSSQSLLNSSNQKNY	LAWYQQEPGQSPKLLVS	FASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISGVQAEDLAVYYC	QQHYSIPLTFGAGTKLELK	44
SC16.22	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDIKNY	LNWYQQKPDGTVKPLIY	YTSRVHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	QQGYTLPFTFGSGTKLE	46
SC16.23	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTLTC	SASSSVSSRY	LYWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLIISSMEAEDAASYFC	HQWSNYPLTFGAGTKLELK	48
SC16.25	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKRWIY	DSSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNPLTFGAGTKLELK	50
SC16.26	DVEMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLSDSDGKTY	LNWMFQRPGRSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGKHFPWTFGGGTKLEIK	52
SC16.29	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSY	MHWFQQKPGTSPKLWIY	TTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTVSRMEAEDAATYYC	QQRSLYPYTFGGGTKVEIK	54
SC16.30	QIVLTQSPTIMSASLGERVTMTC	TASSSVTSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQFHRSPFTFGSGTKLEIK	56
SC16.31	DIVLTQSPLSLPVNIGDQASISC	KSTKSLLNSDGFTY	LDWYLQRPGQSPQFLIY	LVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQSNYLPLTFGAGTKLELR	58
SC16.34	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSND	VAWYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYS	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPWTFGGGTKLEIK	60
SC16.35	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDISNY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	QQGNTLPYTFGGGTKLEIK	62
SC16.36	ETTVTQSPASLSVTTGEKVTIRC	ITTPDIDDD	MNWYQQKPGEPPNLLIS	EGNSLRP	GVPSRFSSSGYGTNFVFTIENTLSEDVADYYC	LQSDNMPFTFGSGTKLEIK	64

Figura 11A

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena ligera de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.38	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSINY	MHWYQQKPGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	HQRSTWTFGGGTKLEIK	66
SC16.41	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDVINY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSRTDYSLTISNLEPEDIATYYC	QQYSERPYTFGGGTKLEIKR	68
SC16.42	DVLMTQSPLSLSVSLGDQASISC	RSSQNIVHSDRYTY	LEWYLQKPGQSPKLLIY	GVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDMGVYYC	FQGTHVPYTFGGGTKLEIK	70
SC16.45	EIQMTQSPSSMSASLGDRITITC	QATQDIVKN	LNWYQQKPGKPPSFLIY	YATELAE	GVPARFSGSGSGSDYSLTISNLESEDFADYHC	LQFYEFPFTFGAGTKLELK	72
SC16.47	DVVLTQSPLSLPVNIGDQASISC	KSTKSLLNSDGFTY	LDWYLQRPGQSPQFLIY	LVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQSNYLPLTFGAGTKLELR	74
SC16.49	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSYL	SWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTITSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPLTFGAGTKLELK	76
SC16.50	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISC	RASQDISNY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC	QQGNTLRTFGGGTKLEIK	78
SC16.52	DIQMIQSPSSMFASLGDRVSLSC	RASQGIRGT	LDWYQQKPNGTIKLLIY	STSNLNS	GVPSRFSGSGSGSDYSLTISSLESEDFADYYC	LQRNAYPLTFGAGTKLELK	80
SC16.55	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LNWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPYTFGGGTKLEIKR	82
SC16.56	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSND	VVWYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYT	GVPDRFAGSGYGTDFSFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYTSPWTFGGGTKLEIR	84
SC16.57	DIVMTQSHKFMSISVGDRVSITC	KASQDVSIF	VAWYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGSGTDFIFTISSVQAEDLAVYYC	QQHYGTPFTFGSGTKLKIR	86
SC16.58	DIQMTQSPASLSSSVGETVTITC	RASENIYSY	LAWYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGTYYC	QHHYDSPLTFGAGTKLELR	88
SC16.61	DIVMTQSTSSLAMSVGQKVTMSC	KSSQSLLNSSNQKNY	LAWYQQEPGQSPKLLVS	FASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISGVQAEDLAVYYC	QQHYSIPLTFGAGTKLELK	90
SC16.62	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSF	LSWFQRKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFTGSGSGQEFSLTISSLEYEDLGIYYC	LQYDEFPYTFGGGTKLEIKR	92
SC16.63	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MYWYQQKSGTSPKRWIY	DTSKLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYC	QQWSSNPYTFGGGTKLEIK	94
SC16.65	QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTC	SVTSSVSY	MYWYQQKPRSSPKPWIY	LTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDAATYYC	QQWRNNPFTFGSGTKVEIK	96
SC16.67	QAVVTQESALTTSPGETVTLTC	RSSTGAVTTSNY	ANWIQEKPDHLFTGLIG	GTNNRAP	GVPARFSGLIGDKAALTITGAQTEDEAIYFC	GLWYSNHLVFGGGTKLTVL	98
SC16.68	ETTVTQSPAFLSVATGEKVTIRC	ITSTDIDDD	MNWYQQKPGEPPNVLIS	EGNTLRP	GVPSRFSSSGYGTDFVFTIENTLSEDVADYYC	LQSDNMPLTFGAGTKLELK	100
SC16.72	ENVLTQSPAIMSASLGEKVTMSC	RASSSVNY	MSWYQQKSDASPKLWIY	YTSNLAP	GVPARFSGSGSGNSYSLTISSMEGEDAATYYC	QQFTSSPYTFGGGTKLEIKR	102
SC16.73	DIQMTQSPSSLSASLGERVSLTC	RASQDIGYS	LNWLQQEPDGTIKRLIY	ATSSLDS	GVPKRFSGSRSGSDYSLTISSLESEDFVDYYC	LQYASSPWTFGGGTKLEIK	104
SC16.78	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LSWFQQKPGRSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLDYEDMGIYYC	LQYDEFPFTFGSGTKLEIK	106
SC16.79	DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC	KSSQSLLNSRTRKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC	KQSYNLYTFGGGTKLKIKR	108
SC16.80	ETTVTQSPASLSMAIGEKVTIRC	ITSTDIDDD	MIWYQQKPGEPPKLLIS	EGNTLRP	GVPSRFSSSGYGTDFVFTIENMLSEDVADYYC	LKRDDLPYTFGGGTQVEIKR	110
SC16.81	QIVLTQSPAIMSASLGERVTLTC	TASSSVSSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPTRFSGSGSGTSYSLRISSMEAEDAATYYC	HQYNRSPLTFGAGTKLELK	112
SC16.84	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC	KASQDIKKY	IAWYQHKPGKGPRLLIH	YTSTLEP	GIPSRFSGSGSGRDYSFSISNLEPEDIATYYC	LQYDILWTFGGGTKLEIK	114
SC16.88	ENVLTQSPAIMAASLGQKVTMTC	SASSSVSSSY	LHWYQQKSGASPKPLIH	RTSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSVEAEDDATYYC	RQWSGYPWTFGGGTKLEIK	116

Figura 11A (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena ligera de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.101	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSESGTSYSLTISNMEAEDAATYYC	HQYHRSPFTFGSGTKLEIK	118
SC16.103	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	RASKSVSTSGYSY	MHWYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QHSRELPLTFGAGTKLELK	120
SC16.104	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC	RASSSVSY	IHWYRQKPGSSPKPWIY	ATSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC	QQWSSNPPTFGAGTKLELK	122
SC16.105	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSIT	KASQDVGTA	VAWYQQKPGQSPKLLIY	WASIRHT	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFC	QQYSSYPLTFGAGTKLELK	124
SC16.106	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LSWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPFTFGSGTKLEIK	126
SC16.107	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVNTA	VGWYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYC	QQHYSSPYTFGGGTKLEIKR	128
SC16.108	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASENIYSY	LAWYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLAE	GVPSRFSGSRSGSQFSLKINSLQPEDFGSYYC	QHHYGTPYTFGGGTKLEIKR	130
SC16.109	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MYWYQQKPGSSPRLLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTSFSLTISRMEAEDTATYYC	QEWSGNPLTFGDGTKLELK	132
SC16.110	NIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSND	VAWYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYT	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPPTFGGGTKLEIK	134
SC16.111	DIQMTQSPASLAASVGETVTITC	RASENIYYS	LAWYQQKQGKSPQLLIY	NANSLED	GVPSRFSGSGSGTQYSMKINSMQPEDTATYFC	KQTYDVPLTFGAGTKLELK	136
SC16.113	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLDSDGTTY	LNWLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGTHFPLTFGAGTKLELK	138
SC16.114	QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTC	RASSSVSY	MHWYQQKPGSSPKPWIY	ATSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYC	QQWSSNPYTFGGGTKLEIKR	140
SC16.115	DVVMTQTPLTLSVTIGQPASISC	KSSQSLLDSDGTTY	LNWLLQRPGQSPKRLIY	LVSKLDS	GVPDRFTGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	WQGTHFPLTFGAGTKLELK	142
SC16.116	DIVMTQSPSSLTVTAGEKVTMSC	TSSQSLLTSGNQKNY	LTWYQQKPGQPPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSLQAEDLAVYYC	QNDYSLTFGAGTKLELK	144
SC16.117	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HVSQNINVW	LSWYQQKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFTFGSGTKLEIK	146
SC16.118	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	KASQSVDYDGDSY	LTWYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QQSNEDPYTFGGGTKLEIKR	148
SC16.120	DIVMSQSPSSLAVSVGEKVTMSC	KSSQSLLYSSTQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	QQYYSYPYTFGGGTKLEIKR	150
SC16.121	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTITC	SASSSVSY	MHWFQQKPGTSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDAATYYC	QQRSSYPPTFGGGTKLEIKR	152
SC16.122	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC	KASQNVGTN	VAWYQQKPGQSPKVLIY	SASYRYS	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLAEFFC	QQYNSYPLTFGGGTKLEIK	154
SC16.123	QIVLTQSPAIMSASLGERVTMTC	TASSSVSSSY	LHWYQQKPGSSPKLWIY	STSNLAS	GVPARFSGSGSGTSYSLTISSMETEDAATYYC	HQYHRSPFTFGSGTKLEIK	156
SC16.124	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTW	LAWYQQKPGKSPQLLIS	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLYSTPWTFGGGTKLEIK	158
SC16.125	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HASQNINVW	LSWYQQKPGNIPKLLIY	KASILHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYSC	QQGQSYPYTFGGGTKLEIK	160

Figura 11A (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena ligera de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.126	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HASQNINVW	LSWYQQKPGNIPKLLIY	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFTFGSGTKLEIK	162
SC16.129	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTW	LAWYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLYSTPYTFGGGTKLEIKR	164
SC16.130	DIQLTQSPASLSASVGETVTITC	RASGSIHNY	LAWYQQKQGKSPQLLVY	NAKTLVD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGYYYC	QHFWTTPWTFGGGTKLEIK	166
SC16.131	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HVSQNINVW	LSWYQQKPGNIPKLLIQ	KASNLHT	GVPSRFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFTFGSGTKLEIK	168
SC16.132	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTW	LAWYQQKPGKSPQLLIY	AATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLYSTPWTFGGGTKLEIK	170
SC16.133	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSND	VAWYQQKPGQSPKLLIY	CASNRYT	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPLTFGAGTKLELK	172
SC16.134	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISC	KASQSVDHAGDSY	MNWYQQKPGQPPKLLIY	AASNLES	GIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC	QQSNEDPYTFGGGTKLEIKR	174
SC16.135	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINRY	LSWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPFTFGSGTKLEIK	176
SC16.136	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASGNIHNY	LAWYQQKQGKSPHLLVY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGSGTQYSLKINSLQPEDFGSYYC	QHFWSTPWTFGGGTKLEIK	178
SC16.137	QIVLTQSPAIMSASLGEEITLTC	SASSSVSY	MHWYQQKSGTSPKLLIY	STSNLAS	GVPSRFSGSGSGTFYSLTISSVEAEDAADYYC	HQWSSYHTFGGGTKLEIKR	180
SC16.138	DIQMTQSPASQSASLGESVTITC	LASQTIGTW	LAWYQQKPGKSPQLLIY	SATSLAD	GVPSRFSGSGSGTKFSFKISSLQAEDFVSYYC	QQLYSTPWTFGGGTKLEIK	182
SC16.139	DIVMTQSHKFMSTSVGDRVSITC	KASQDVNTA	VGWYQQKPGQSPKLLIY	SASYRYT	GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQAEDLAVYYC	QQHYSSPYTFGGGTKLEIK	184
SC16.140	DIVLTQSLASLAVSLGQRATISC	RASKSVSTSGYSY	MHWYQQKPGQPPKLLIY	LASNLES	GVPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEDEDAATYYC	QHSRELPFTFGGGTKLEIKR	186
SC16.141	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINSY	LSWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPFTFGSGTKLEIK	188
SC16.142	DIKMTQSPSSMYASLGERVTITC	KASQDINNY	LSWFQQKPGKSPKTLIY	RANRLVD	GVPSRFSGSGSGQDYSLTISSLEYEDMGIYYC	LQYDEFPYTFGGGTKLEIKR	190
SC16.143	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC	RSSQSIVHSNGNTY	LEWYLQKPGQSPKLLIY	KVSNRFS	GVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC	FQGSHVPLTFGAGTKLELK	192
SC16.144	SIVMTQTPKFLLVSAGDRVTITC	KASQSVSND	VGWYQQKPGQSPKLLIY	YASNRYN	GVPDRFTGSGYGTDFTFTISTVQAEDLAVYFC	QQDYSSPWTFGGGTKLEIK	194
SC16.147	DIQMTQTASSLSASLGDRVTISC	RASQDINNY	LNWYQQKPDGTVKLLIY	YTSRLHS	GVPSRFSGSGSGTDYSLTISILEQEDIATYFC	QQGDTLPWTFGGGTKLEIK	196
SC16.148	QIVLTQSPAIMSASPGEKVTMTC	SASSSVSY	MYWYQQKPGSSPRLLIY	DTSNLAS	GVPVRFSGSGSGTSYSLTISRMEAEDTATYYC	QEWSNNPLTFGDGTKLELK	198
SC16.149	DIQMNQSPSSLSASLGDTITITC	HASQNINVW	LSWYQQKPGNIPKLLIY	KASHLHT	GVPSRLSGSGSGTGFTLTISSLQPEDIATYYC	QQGQSYPFTFGSGTTLEIK	200
SC16.150	DIVMSQSPSSLTVSVGEKVTMSC	MSSQSLLYSSTQKNY	LAWYQQKPGQSPKLLIY	WASTRES	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYC	QQYYSYPYTFGGGTKLEIKR	202

Figura 11A (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena ligera de modulador de DLL3 humanizado de ejemplo

hmAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
hSC16.13	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	SASSSVSY	MYWYQQKPGKAPKLLIY	LTSNLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC	QQWRSNPFTFGQGTKLEIKR	204
hSC16.15	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITC	RASENIYYN	LAWYQQKPGKAPKLLIY	TANSLED	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYFC	KQAYDVPPTFGGGTKLEIK	206
hSC16.25	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITC	SASSSVSY	MHWYQQKPDQSPKLLIK	DSSKLAS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAATYYC	QQWSSNPLTFGQGTKLEIK	208
hSC16.34	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	KASQSVSND	VAWYQQKPGKVPKLLIY	YASNRYS	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYFC	QQDYSSPWTFGGGTKVEIK	210
hSC16.56	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC	KASQSVSND	VVWYQQKPGQAPRLLIY	YASNRYT	GIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC	QQDYTSPWTFGQGTKLEIKR	212

Figura 11A (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena pesada de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.3	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDVK	RYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYC	ARIADYGGDYYAMDYWGQGTSVTVSS	21
SC16.4	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTDYS	MHWVKQAPGKGLKWMGW	INTETGEP	GYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFC	ARYDGYAMDYWGQGTSVTVSS	23
SC16.5	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGEGLEWLAD	IWWDDNK	YYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLKITSVDTADTATYYC	ARRVNYVYDPYYAMDYWGQGTSVTVSS	25
SC16.7	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYSFTGYK	MHWVKQSHVKSLEWIGR	INPYNGAT	SYNQNFKDKATLTVDKSSSTAYMDLHSLTSEDSAVYFC	ARGDYRYDWFAYWGQGTLVTVSA	27
SC16.8	QAQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKAS	GYAFTNYL	IEWVKQRPGQGLEWIGV	INPGTGGT	NYNENFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFC	ARSPYDYHEGAMDYWGQGTSVTVSS	29
SC16.10	QVTLKESGPGILQSSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDVK	RYNPVLKSRLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYC	ARLVDDLYYFDYWGQGTTLTVSS	31
SC16.11	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTDYS	MHWVKQAPGKGLKWMGW	INTETVEP	TYADDFMGRFAFSLETSASTAFLQINNLENEDTATYFC	ARFGSYAMDYWGQGTSVTVSS	33
SC16.13	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDVK	RYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYC	ARIVSFDNDVVSAMDYWGQGTSVTVSS	35
SC16.15	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKA	SGYTFTRYW	IHWIKQRPGQGLEWIGY	INPTTVYT	EFNQNFKDKATLTADKSSTTASMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGGSNFFDYWGQGTTLTVSS	37
SC16.18	EVKLEESGGGLVQPGESMKLSCAAS	GFTFSDAW	MDWVRQSPEKGLEWVAE	IRNKANNHAT	YYAESVKGKFTISRDDSKSRVYLQMNNLRAADTGIYYC	TAYSNFAYWGQGTLVTVST	39
SC16.19	EVQLQQSGAELVRPGASVKLSCTAS	GFNIKDSL	LHWVKQRPEKGLEWIGW	IDPEDGET	KYAPNFQDKATITTDSSSNTAYLQLISLTSVDTAIYYC	AYGNYVRHFDYWGQGTTLTVSS	41
SC16.20	QVQLQQSGTELVRPGTSVRVSCKA	SGYAFGNHL	IEWVKQRPGQGLEWIGV	INPGTGGT	HYNEKFKDKARLTADKSSNTAYMHLNSLTSDDSAVYFC	ARSPYDYHEGAMDYWGQGTSVTVSS	43
SC16.21	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYAFSSSW	MNWVKQRPGKGLEWIGR	IYPGDGDT	NYNGKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	AMGIYNYDGSRYYSMDYWGQGTSVTVSS	45
SC16.22	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKAS	GYTFTTYW	MHWVKQRPGQGLEWIGE	IDPSDSYT	YYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC	ARGDYGNPYAMDYWGQGSSVTVSS	47
SC16.23	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSNTG	IGWIRQPSGTGLEWLAH	IWWNDDK	YYNPSLKSRLTISKETSNNQVFLKITNVDTADTASYFC	VQIGRDYSNYAWYFDVWGAGTTVTVSS	49
SC16.25	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGEGLEWLTD	IWWDDNK	YYNPSLKSRLTISKDTSSNQVFLNITSVDTADTATYYC	ARRVNYYYDPYYAMDYWGQGTSVTVSS	51
SC16.26	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYSFTDYS	MHWVKQAPGKGLKWMGW	INTETVEPT	YADDFMGRFAFSLETSASTAFLQINNLENEDTATYFC	ARFGSYAMDYWGQGTS	53
SC16.29	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKAS	GYTFTDQY	INWVKQRTGQGLEWIGE	IYPGRGNT	YYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFC	AREDGGYDDAWFAYWGQGTLVTVSA	55
SC16.30	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDVK	RYKPALKSRLTVSKDTSSNQVFLKIATVDAADTGTYYC	ARIVDGHPPFAYWGQGTLVTVSA	57
SC16.31	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYSFSRFY	MHWVKQSPENSLEWGE	INPSTGGT	ISYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEESAVYYC	TRGYGSNWYFDVWGAGTTVTVST	59
SC16.34	QIQLVQSGPELKRPGETVKISCKAS	GYTFTNYG	MNWVKQAPGKGLKWMGW	INTYTGDP	TYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINNLKNEDTATYFC	ARIGGNSPSDYWGQGTSLTVSS	61
SC16.35	SDVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCTVT	GYSITSDYA	WNWIRQFPGNKLEWMGY	ISYSGST	SYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDTATYYC	ARFYYGSSYAMDYWGQGTSVTVSS	63
SC16.36	QVQLQQSGAELAKPGASVKMSCKAS	GYTFTTYW	MHWVKQRPGQGLEWIGY	INPSSGYT	EYNQKFKDKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSVYYC	ARKGSNRGFAYWGQGTLVTVS	65
SC16.38	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTVS	GFNIKDTY	IHWVKQRPEQGLEWIGR	IDPANGNT	KYDPKFQGKATITADTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYC	ARPTGYFEYWGQGTTLTVSS	67

Figura 11B

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena pesada de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.41	EVKLEESGGGLVQFGGSMKLSCAAS	GFTFSDAW	MDWVRQSPEKGLEWVAE	IRNKANNHAT	YYPESVKGRFTISRDDSKSRVYLQMNNLRAEDTGIYYC	TGYSSFAYWGQGTLVTVSA	69
SC16.42	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTTAG	MQWVQKMPGKGFKWIGW	INTHSGEP	KYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQISNLKDEDTATFFC	APLWSDSSFAYWGQGTLVTVSA	71
SC16.45	QVQLQQSGADLVRPGTSVKVSCKAS	GYSFTNYL	IEWVKQRPGQGLEWIGV	INPGSGGT	HYNEKFKDKAVLTADKSSTTAHMQLSSLTSDDSAVYFC	ARSPYDYNDGAMDYWGQGTSVTVSS	73
SC16.47	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYSFSRFY	MHWVKQSPENSLEWIGE	INPSTGGT	SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEESAVYYC	TRGYGSNCYFDVWGAGTTVTVST	75
SC16.49	QVQLQQSGPELVKPGTLVKISCKAS	GYTFTSYD	INWVKQRPGQGLEWIGW	IYPGDGNT	KYSEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLTSLTSENSAVYFC	ARDYDYPFAYWGQGTLVTVSA	77
SC16.50	EVQLVECGGCLVKPGGYLKLSCAAS	GFTFSSYA	MSWVRQSPEKRLEWVAE	ISIGGSYT	YYPDTVTGRFTISRDNAKNTLYLEMSSLRSEDTAMYYC	AREGYDYDVRAMDYWGQGTSVTVSS	79
SC16.52	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCAVS	GFSLTSFA	IHWFRKPPGKGLEWLGV	IWTGGTT	NYNSALMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	ARDDYDNNYAMDYWGQGTSVTVSS	81
SC16.55	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAVS	AFTFTTYA	MNWVRQAPGKGLEWVAR	IRNKSNNYAT	YYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKIEDTAMYYC	VFYYDYVYWGQGTLVTVSA	83
SC16.56	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTNYG	MNWVKQAPGKGLKWMAW	INTYTGEP	TYADDFKGRFAFSLETSASTASLQIINLKNEDTATYFC	ARIGDSSPSDYWGQGTTLTVSS	85
SC16.57	EVKLVESGGDLVKPGGSLKLSCAAS	GFAFSSYD	MSWVRQTPEKRLEWVAT	ISSGGSYT	YYPDSVKGRFTISRDNVRDTLYLQMSSLRSEDTALYYC	ARQAIGTYFDYWGQGTTLTVSS	87
SC16.58	DVQLVESGGGLVQPGGSRKLSCAAS	GFTFSSFG	MHWVRQAPEKGLEWVAY	ISSGSSNI	YYADTVKGRFTISRDNPKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYC	ARGYYGNYDAMDYWGQGTSVTVSS	89
SC16.61	EVLLQRSGPDLVKPGASVTIPCKAS	GYTFTDYN	MDWVKQSHGKSLEWIGN	INTYNGGT	IYNQKFKGKATLTVDKPSSTAYMELRSLTSEDTAVYYC	ARRLRYGGHYFDYWGQGTALTVSS	91
SC16.62	EVMLVESGGDLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSSYA	MSWVRQTPEKRLEWVAY	ISGGGDHI	YYPDSVRGRFTISRDNAKDTLYLQMSSLRSEDTALYDC	ARVRDWYFDVWGAGTTVTVSS	93
SC16.63	QVQLQQSGTELLRPGASVKISCKAT	GYTFSSYW	MEWVKQRPGHGLEWIGE	ILPGSGTT	QYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMHLSSLTSEDSAVYYC	ARGTNSLWGQGTLVTVSA	95
SC16.65	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLALI	WWDDVK	RYNPALKSRLTISKDASSSQVFLKIASVDTADTATYYC	ARIASYDYDVVYAMDYWGQGTSVSVSS	97
SC16.67	EVQLVETGGGLVQPKGSLKLSCAVS	AFTFTTYA	MNWVRQAPGKGLEWVAR	IRNKSNNYAT	YYADSVKDRFTISRDDSQSMLYLQMNNLKIEDTAMYYC	VFYYDYVYWGQGTLVTVSA	99
SC16.68	QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTNYN	MHWVKQTPGQGLEWIGA	IFPGNGGT	SYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLTSLTSGDSAVYYC	ARWGYGSGLYAMDYWGQGTSVTVSS	101
SC16.72	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTSYV	MHWVKQKPGQGLEWIGY	INPYNDGT	KYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC	ARLRSRAMDYWGQGTSVTVSS	103
SC16.73	QVQLQQSGAELMKPGASVKISCKAN	GYTFSSYW	IEWLRQRPGHGLEWIGE	ILPGSDNS	NYNEKFKGKATFTADTSSNTAYMQLSSLTSEESAVYYC	TRGLRRDGSYYYVMEHWGQGTSVTVSS	105
SC16.78	EVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFGRYV	MSWVRQTPEKKLEWVAS	ITSGGTT	YYPDSVKGRFTISRDNARNILYLQMSSLRSEDTAMYYC	ARVYYHYDDIFAYWGQGTLVTVSA	107
SC16.79	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKTS	GYTFTEYT	MHWVKQSHGKSLEWIGG	INPNNGGT	SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARGPAWFAYWGQGTLVTVSA	109
SC16.80	EVQLQQSGPELVKPGGSKKISCKAS	GYSFTGYS	MNWVKQSHGKNLEWIGL	INPYSGGT	IYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYC	ARRSDYPLVYWGQGTLVTVSA	111
SC16.81	QVQLKESGPVLVAPSQSLSITCTVS	GFSLTSYG	VHWVRQPPGKGLEWLGV	IWAGGST	NYNSALMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	AKQGNFYAMDYWGQGTSVTVSS	113
SC16.84	EVQLQQSGPELVKPGASMKISCKAS	GYSFTGYT	MNWVKQSHGKNLEWIGL	INPYNGGT	TYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMELLSLTSEDSAVYYC	ALGYYGNYRRYFDVWGAGTTVTVSS	115
SC16.88	QVQLQQSGAELARPGASVKLSCKAS	GYTCTSYW	MQWVKQRPGQGLEWIGA	IYPGDGDT	RYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYC	ARGRRTEAWFAYWGQGTLVTVSA	117

Figura 11B (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena pesada de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.101	QVTLKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDVK	RYNPALKSRLTISKDASSSQVFLKIASVDTAETATYYC	AHILDRAYYFDYWGQGTTLTVTS	119
SC16.103	QVTLKESGPGILKPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGM	IGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDDK	YYNPSLKSQLTISKDSSRNQVFLKITSVDTADTATYYC	ARRGTAYYFDYWGQGTTLTVSS	121
SC16.104	QVQLKESGPDLVQPSQTLSLTCTVS	GFSLTFYG	VHWVRQPPGKGLEWVGT	MGWDDKK	YYNSALKSRLSISRDTSKNQVFLKLSSLQTEDTAMYYC	TRGGTGFDYWGQGTTLTVSS	123
SC16.105	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKAS	GYTFTSYW	MHWVKQRPGQGLEWIGV	INPSNGRT	NYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYC	ARRRELGTLYAMDYWGQGTSVTVSS	125
SC16.106	QVQLKQSGPGLVAPSQSLFITCTVS	GFSLTSYE	INWVRQPPGKGLEWLGV	IWTGGST	NYNSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYC	VRGVYAMDYWGQGTSVTVSS	127
SC16.107	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTNYV	MHWVKQKPGQGLEWIGY	INPYNDGT	KYNEKFKGKATLTSDKSSTTAYMALSSLTSEDSAVYYC	AVAYYSNWGFAYWGQGTLVTVSA	129
SC16.108	QVQLEESGAELARPGASVKLSCKAS	GYSYW	MQWIKQRPGQGLEWIGA	IYPGNGDT	RYTQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLASEDSAVYYC	ARSPAYYRYGEGYFDYWGQGTTLTVSS	131
SC16.109	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTNYG	MNWVKQAPGKGLKWMGW	INTYTGEP	AYADDFKGRFAFSLETSASAAYLQINNLKNEDTATFFC	ANMRPTRGFAYWGQGTLGTVSA	133
SC16.110	EVQLQQSGPGLVRTGASVKISCKAS	GYSFTGYY	MHWVKQSHGKSLEWIGY	ISCYNGAT	TYNQNFKGKATFIVDTSSSTAYMQFNSLTSEDSAVYYC	ARSDGGHAMDYWGQGTSVTVSS	135
SC16.111	EVQLQQSGPELEKPGASVKISCKAS	GYSFTGYN	MNWVKQSNGKSLEWIGN	IDPYYGGS	SYKQKFEGKATLTVDKSSSTAYMQLKSLTSEDSAVYYC	ARGGSNFFDYWGQGTTLTVSS	137
SC16.113	DVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSSYT	MSWVRQTPEKRLEWVAT	ISSGGSYP	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	TRDVYDGYSYWGQGTTLTVSS	139
SC16.114	EVQLQQSGAELVKPGASVKLSCTAS	GFNIKDTY	IHWVKQRPEQGLEWIGR	IDPANGNT	KYDPKFQGKATITPDTSSNTAYLQLSSLTSEDTAVYYC	ARSWRNYGSSFWYFDVWGAGTTVTVSS	141
SC16.115	DVKLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSSYT	MSWVRQTPEKRLEWVAT	ISSGGSYP	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	TRDVYDGYSYWGQGTTLTVSS	143
SC16.116	QVQLKQSGPGRVQPSQSLSITCTVS	GFSLTSNGV	VHWVRQSPGKGLEWLGV	LWSGGST	DYNAAFISRLSISKDNYKSQVFFKMNSLQANDTAIYYC	ARNNNRYGAMDYWGQGTSVTVSS	145
SC16.117	QVQLKESGPGLVAPSQSLSIPCTVS	GFSLTNYG	VHWVRQPPGKGLEWLGV	IWAGGIT	NYNSALMSRLSISEDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	ARNLGPYAMDYWGQGTSVTVSS	147
SC16.118	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKAS	GYSFTGYY	MHWVKQSHGKSLEWIGR	VNPNNGGT	SYNQKFKGKAILTADKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARGSYDYAEGWGQGTLVTVSA	149
SC16.120	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS	GYAFTSYN	MYWVMQSHGKSLEWIGY	VDPYNGGT	SYNQKFKGKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYC	ARENYRYFDYWGQGTTLTVSS	151
SC16.121	EVQLVESGGGLVQPKGSLKLSCAAS	GFTFNTYA	MNWVRQAPGKGLEWVARIR	IKSNNYAT	YYADSVKDRFTISRDDSQNMLYLQMNNLKTEDTAVYYC	VRQGYSYDWGPWFAYWGQGTLVTVSA	153
SC16.122	EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSDYY	MFWVRQTPEKRLEWVAT	ISDGGSY	TYFPDSVKGRFTISRDNAQNNLYLQMSSLKSEDTAMYYC	ARAGTLYAMDYWGQGTSVTVSS	155
SC16.123	QVALKESGPGILQPSQTLSLTCSFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPSGKGLEWLAH	IWWDDVK	RYNPALKSRLTISKDTSSSQVFLKIASVDTADTATYYC	ARMEDYGSSSYFDFWGHGTTLTVSS	157
SC16.124	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTSYV	MHWVKQKPGQGLEWIGY	INPYNDGT	KYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC	ARGALYYGNYLGYFDVWGAGTTVTVSS	159
SC16.125	SDVQLQESGPDLVKPSQSLSLTCTVT	GYSITSGYS	WHWIRQFPGNKLEWMGY	IHYSGST	NYNPSLKSRISITRDTSKNQFFLQFKSVTTEDSATYYC	ALEGNYDGFAYWGQGTLVTVS	161

Figura 11B (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena pesada de modulador de DLL3 de ejemplo

mAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
SC16.126	QVQMKESGPGLVAPSQSLSITCTVS	GSSLTNYG	VHWVRQPPGKGLEWLGV	IWAGGST	NYNSALMSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	ARDWEGWFAYWGQGTLVTVSA	163
SC16.129	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS	SGFSLTDYG	VSWIRQPPGKGLEWLGV	IWGGGST	YYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLELNSLQTDDTAIYYC	AKHYGHYAAYWGQGTLVTVSA	165
SC16.130	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTSYV	MHWVKQKPGQGLEWIGY	INPYNDGT	EYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC	ARGVYDGYSYFDYWGQGTTLTVSS	167
SC16.131	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS	GFSLTNYGV	VHWVRQPPGKGLEWLGV	IWAGGIT	NYNSALMSRLSISEDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	ARNLGPYAMDYWGQGTSVTVSS	169
SC16.132	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS	GFSLTDYG	VSWIRQPPGKGLEWLGV	VWGGGST	YYNSALKSRLSITKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	AKQRGQYGAYWGQGTLVTVSA	171
SC16.133	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS	GFSLTNYA	VHWVRQSPGKGLEWLGV	IWSDGST	DYNAAFISRLSISKDNSKSQVFFKMNSLQADDTAMYYC	ARKKGGWFPWFAYWGQGTLVTVSA	173
SC16.134	EVQLQQSGPDLVKPGASVKISCKAS	GYSFTGYY	MHWVKQSHGKRLEWIGR	VNPNNGGT	NYNQKFKGKAILTVDKSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARGSYDNAEGWGQGTLVTVSA	175
SC16.135	QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKAS	GYAFTNYL	IEWVKQRPGQGLEWIGV	INPGSGGT	NSNEKFKAKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSADSAVYFC	ARSDYDYAFYAMDYWGQGTSVTVSS	177
SC16.136	EFQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTSYV	MHWVKQKPGQGLEWIGY	INPYNDGT	KYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYC	ARDRSGYEDYYGMDYWGQGTSVTVSS	179
SC16.137	EVQLVESGGDLVKPGGSLKLSCAAS	GFTFSSYG	MSWVRQTPDKRLEWVAT	ISSGGSYT	YYPDSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMSSLKSEDTAMYYC	ARRRADAMDYWGQGTSVTVSS	181
SC16.138	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS	GFSLTDYG	VSWIRQPPGKGLEWLGV	VWGGGST	YYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	AKQRGQYGAYWGQGTLVTVSA	183
SC16.139	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKAS	GYTFTNYV	MHWVKQKPGQGLEWIGY	INPYNDGT	KYNEKFKGKATLTSDKSSTTAYMALSSLTSEDSAVYY	AVAYYSNWGFAYWGQGTLVTVSA	185
SC16.140	QVQLQQSGPELVRPGASVKMSCKAS	GYTFTSYW	MHWVKQRPGQGLEWIGM	IDPSNSET	RLNQKFKDKATLNVDKSSNTAYMQLSSLTSEDSAVYYC	AVMDYYFDYWGQGTTLTVSS	187
SC16.141	QVQLKQSGPGLVAPSQSLFITCTVS	GFSLTSYE	INWVRQPPGKGLEWLGV	IWTGGST	NYNSALISRLSISKDNSKSLVFLKMNSLQTDDTAIYYC	VRGVYAMDYWGQGTSVTVSS	189
SC16.142	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS	GYTFTDYN	MHWVKQSHGKSLEWIGF	FYPYNGNT	VYSQKFKSKATLTVDNSSSTAYMELRSLTSEDSAVYYC	ARLNWEGYWGQGTTLTVSS	191
SC16.143	QVQLQQSGPELVKPGASVRISCKAS	GYTFTSYY	IHWVKQRPGQGLEWIGW	IYPGNGNT	KYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQISSLTSEDSAVYFC	ARERWLLLWFAYWGQGTLVTVSA	193
SC16.144	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTFTNYG	MNWVKQAPGKGLKWVGW	INTYTGEP	TYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQIDNLKNEDTATYFC	ARVGDYVGFDYWGQGTTLTVSS	195
SC16.147	QIQLVQSGPELTKPGETVKISCKAS	GYTFTDYS	LHWVKQALGKGLKWMGW	INTETGEP	AYADDFKGRFAFSLETSASTAYLQINDLKNEDTTTYFC	GIYDGYAMDYWGQGTSVTVSS	197
SC16.148	QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKAS	GYTLTNYG	MNWVKQAPGKGLKWMGW	INTYTGEP	TYADDFKGRFAFSLETSARIVYLQINNLKNEDTATYFC	AKYEAHEGFVYWGQGTLVTVSA	199
SC16.149	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCAVS	GFSLTSFG	VHWVRQPPGKGLEWLGV	IWAGGSTN	YYSALMSRLSISIDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAMYYC	ARDWEGWFAYWGQGTLVTVSA	201
SC16.150	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS	GYAFTSYN	MYWVSQSHGKSLEWIGY	IDPYNGGT	SYNQKFRGKATLTVDKSSSTAYMHLNSLTSEDSAVYYC	ARENYRYFDFWGQGTTLTVSS	203

Figura 11B (continuación)

Secuencias de proteínas de regiones variables de cadena pesada de modulador de DLL3 humanizado de ejemplo

hmAb	FR1	CDR1	FR2	CDR2	FR3	CDR3	SEQ ID NO.
hSC16.13	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPPGKALEWLAH	IWWDDVK	RYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYC	ARIVSFDNDVVSAMDYWGQGTLVTVSS	205
hSC16.15	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTRYW	IHWIRQAPGQGLEWMGY	INPTTVYT	EFNQNFKDRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYC	ARGGSNFFDYWGQGTTVTVSS	207
hSC16.25	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFS	GFSLSTSGMG	VGWIRQPPGKALEWLTD	IWWDDNK	YYNPSLKSRLTITKDTSKNQVVLTMTNMDPVDTATYYC	ARRVNYYYDPYYAMDYWGQGTTLVTVSS	209
hSC16.34	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTNYG	MNWVRQAPGQRLEWMGW	INTYTGDP	TYADDFKGRVTITRDTSASTAYMELSSLRSEDTAVYYC	ARIGGNSPSDYWGQGTTVTVSS	211
hSC16.56	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS	GYTFTNYG	MNWVRQAPGQGLEWMGW	INTYTGEP	TYADDFKGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYC	ARIGDSSPSDYWGQGTLVTVSS	213

Figura 11B (continuación)

Características bioquímicas de moduladores de DLL3 seleccionados

Clon	Grupo	Dominio	Afinidad (nM)	% células vivas (*in vitro*)	RX de cyno	RX de ratón y rata
SC16.4	F	EGF4	0.5[F]	49	N.D.	sí
SC16.8	A	EGF5	0.5[F]	82	N.D.	sí
SC16.10	E	EGF2	4.0[F]	18	N.D.	No
SC16.13	B	EGF2	2.0[B]	31	No[Y]	No
SC16.15	G	N-terminal	0.5[B]	24	sí [B]	sí
SC16.25	C	N-terminal	0.2[B]	28	sí [B]	No
SC16.34	D	DSL	0.2[B]	12	sí [B]	sí
SC16.39	I	EGF6	1.0[F]	98	N.D.	sí
SC16.46	A	EGF1	0.5[F]	19	No[Y]	sí
SC16.51	H	N-terminal	2.0[F]	56	sí [B]	sí
SC16.56	D	DSL	1.0[B]	16	sí [B]	sí
SC16.65	B	EGF2	0.9[B]	13	No[B]	No
SC16.67	D	EGF3	0.5[F]	37	sí [Y]	No

[B] Biacore; [F] ForteBio; [Y] Yeast Display

Figura 12

Características de unión de moduladores de DLL3 de ejemplo

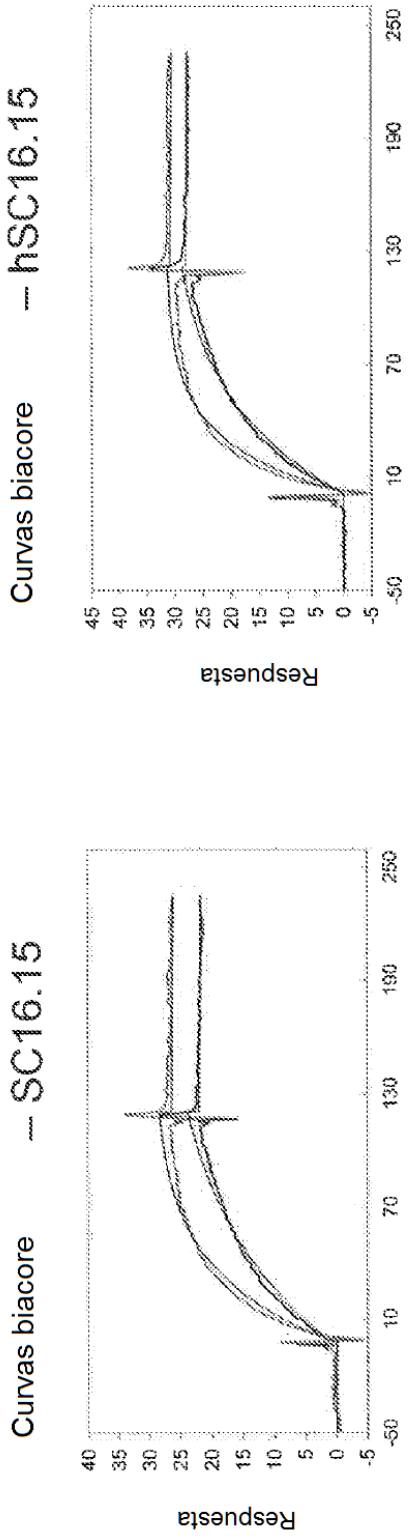


Figura 13A

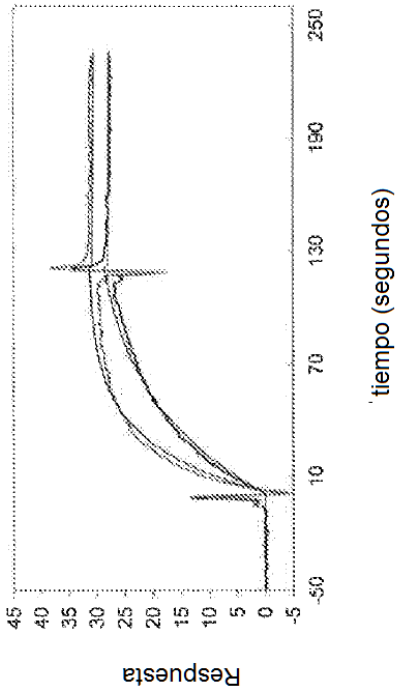


Figura 13B

hClon	Grupo	Unión Ag de ratón	Afinidad Ag Hu (mAb murino)	Afinidad Ag Hu (mAb humano)
SC16.13	B	No	0.3nM	0.5nM
SC16.15	G	sí	0.2nM	0.2nM
SC16.25	C	No	<0.2nM	<0.2nM
SC16.34	D	sí	0.6nM	0.9nM
SC16.56	D	sí	0.5nM	0.5nM

Figura 13C

Resumen del mapeo a nivel de dominio de moduladores de DLL3 seleccionados

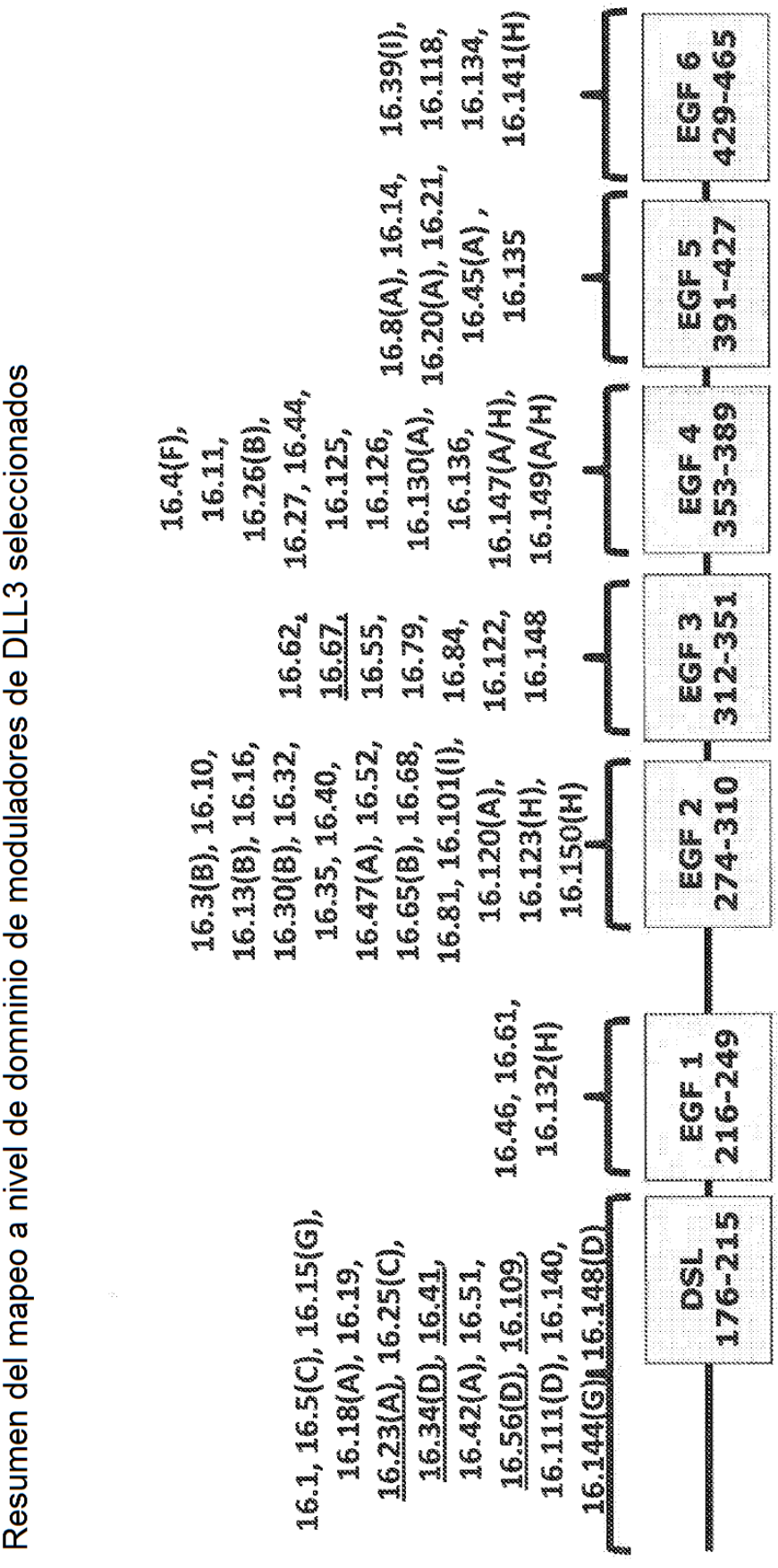


Figura 14A

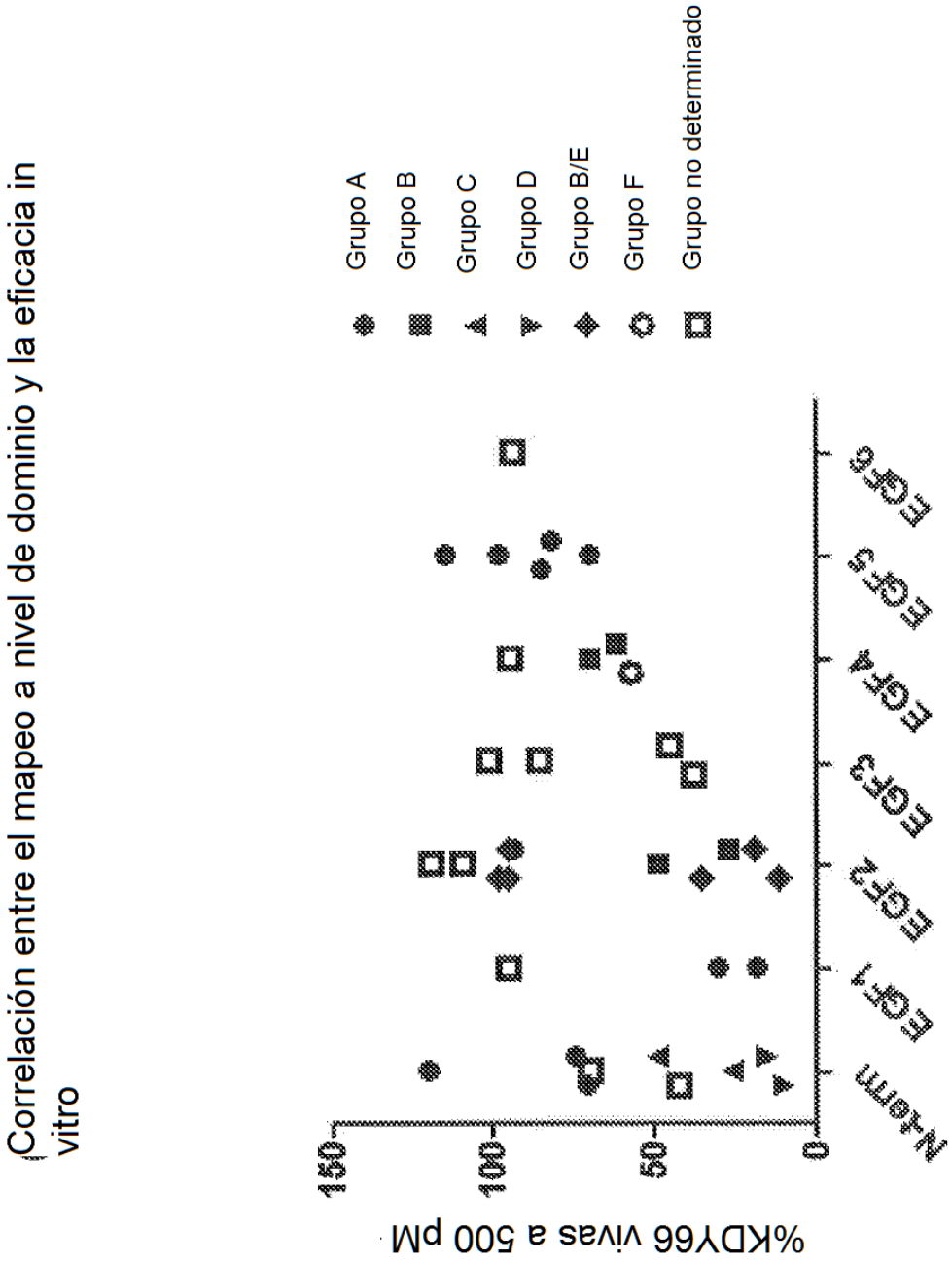

Correlación entre el mapeo a nivel de dominio y la eficacia in vitro
Grupo A
Grupo B
Grupo C
Grupo D
Grupo B/E
Grupo F
Grupo no determinado
%KDY66 vivas a 500 pM
150
100
50
0
Ninguno
EGF1
EGF2
EGF3
EGF4
EGF5
EGF6

Figura 14B

Superficie detectada de moduladores de DLL3 seleccionados
Expresión de DLL3 en líneas diseñadas

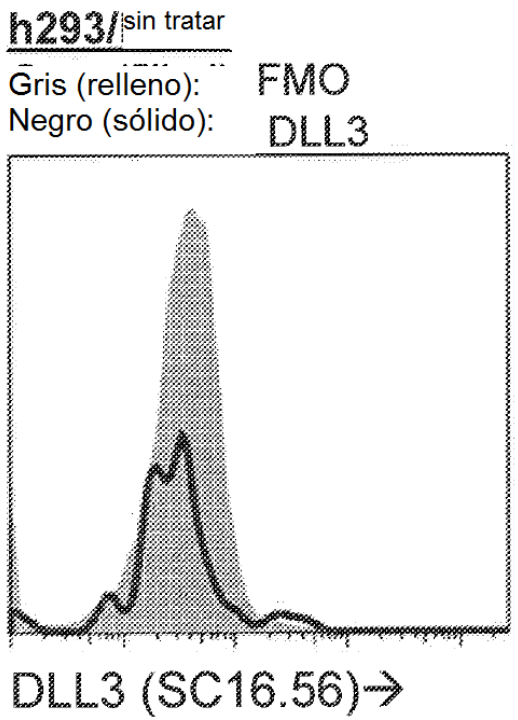


Figura 15A

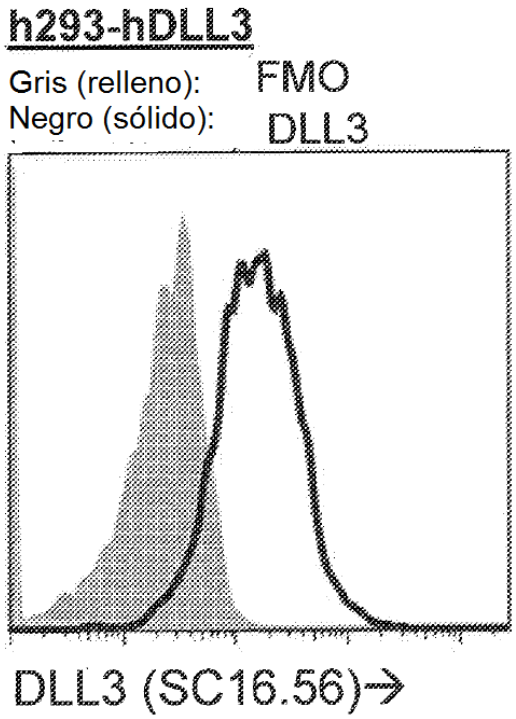


Figura 15B

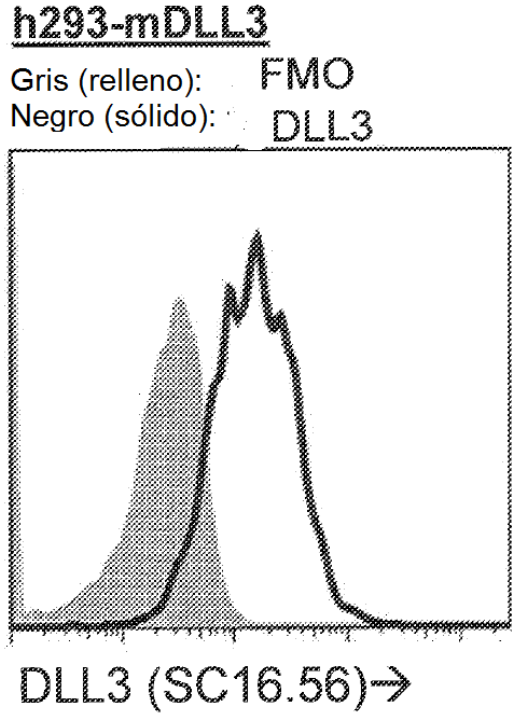


Figura 15C

Superficie detectada de moduladores de DLL3 seleccionados
Expresión de DLL3 en tumores NTX

OV26	MFI
FMO (relleno en gris)	72
SC16.56 (línea negra)	493

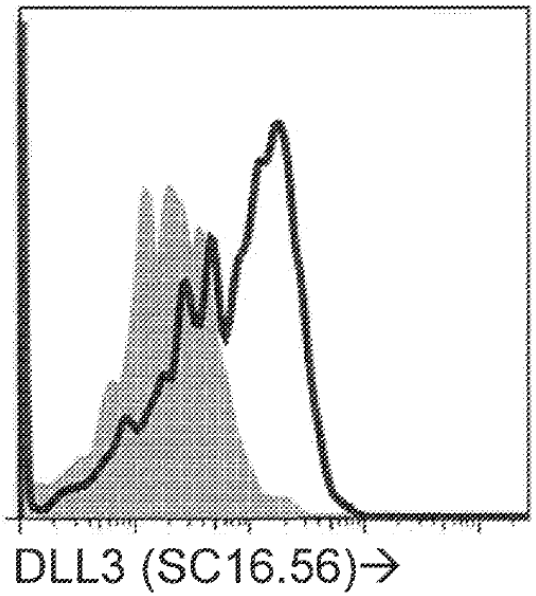


Figura 16A

KDY66	MFI
FMO (relleno en gris)	62
SC16.56 (línea negra)	262

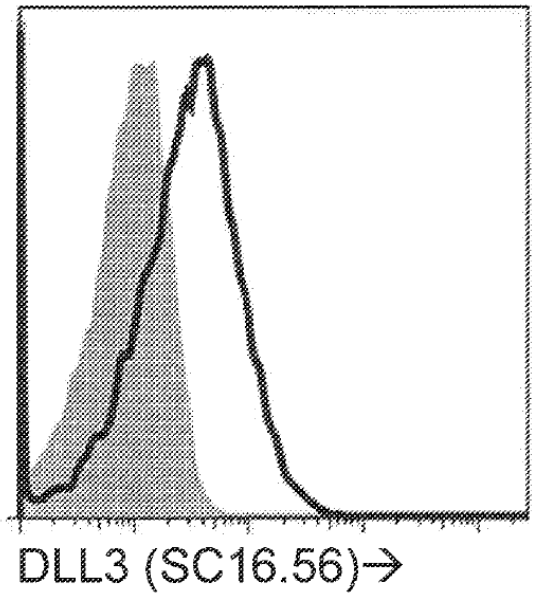


Figura 16B

LU37	MFI
FMO (relleno en gris)	29
SC16.56 (línea negra)	313

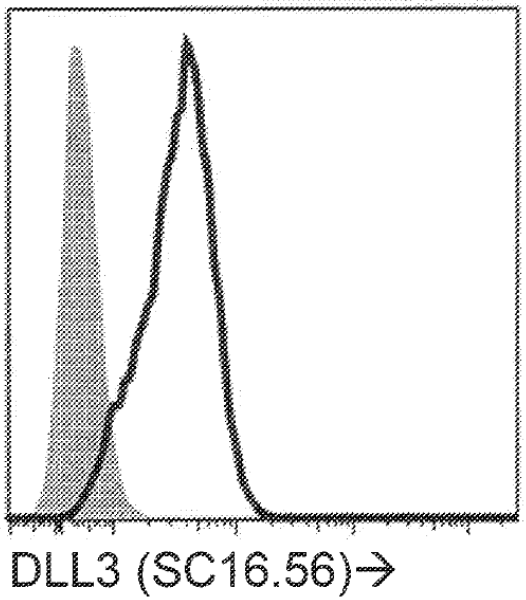


Figura 16C

Tinción inmunohistoquímica de DLL3 en tumores NTX y tejidos humanos normales

Tumor NTX	SC16.65
KDY27p3	-
KDY66p4	+++, 80%
KDY67p2	+++, 70%
LU100p1	-
LU102p1	+++, 70%
LU109p2	+++, 70%
LU111p1	-/+, 10%
LU117p2	-/+, 70%
LU124p1	-/+, 10%
LU126p2	-
LU135p3	-
LU37p5	+++, 70%
LU50p1	-
LU64p1	+, 60%
LU73p2	-/+, 20%
LU80p3	-
LU86p1	+, 70%
LU95p1	+, 30%
LU49p2	-
OV26p2	-
SK11p4	-
SK13p3	-
SK19p3	+, 70%
SK23p1	-
SK29p2	-
SK6p4	-

Figura 16D

Órgano	SC16.65
Piel	-
Piel	-
Subcutis	-
Subcutis	-
Mama	-
Mama	-
Bazo	-
Bazo	-
Nódulo linfático	-
Nódulo linfático	-
Músculo esquelético	-
Músculo esquelético	-
Pulmón	-
Pulmón	-
Corazón	-
Corazón	-
Aorta	-
Aorta	-
Glándula salivar	-
Glándula salivar	-
Hígado	-
Hígado	-
vesícula	-
vesícula	-
Páncreas	-
Páncreas	-
Tonsil	-
Tonsil	-
Esófago	-
Esófago	-

Órgano	SC16.65
estómago	-
estómago	-
intestino delgado	-
intestino delgado	-
Colon	-
Colon	-
Riñón, córtex	-
Riñón, córtex	-
Riñón, médula	-
Riñón, médula	-
Útero	-
Útero	-
Próstata	-
Próstata	-
Placenta	-
Placenta	-
Cordón umbilical	-
Cordón umbilical	-
Adrenal	-
Adrenal	-
Tiroides	-
Tiroides	-
timo	-
timo	-
Materia gris (cerebro)	-
Materia gris (cerebro)	-
Materia blanca (cerebro)	-
Materia blanca (cerebro)	-
Cerebelo	-
Cerebelo	-

Figura 16E

Tinción por inmunohistoquímica de DLL3 en tumores humanos

Núcleo	Tejidos/diagnóstico	estadio	SC16.65	CHGA
A1	carcinoma de célula pequeña	I	-/+, 20%	+
A2	carcinoma de célula pequeña	I	-/+, 10%	+
A3	carcinoma de célula pequeña	I	-	-
A4	carcinoma de célula pequeña	I	+, 40%	+
A5	carcinoma de célula pequeña	I	++, 90%	+
A6	carcinoma de célula pequeña	II	-	-
A7	carcinoma de célula pequeña	I	-/+, 20%	-
A8	carcinoma de célula pequeña	I	+/++, 70%	+
A9	carcinoma de célula pequeña	I	++, 80%	+
B1	carcinoma de célula pequeña	I	-	-
B2	carcinoma de célula pequeña	I	-	-
B3	carcinoma de célula pequeña	I	+, 70%	-
B4	carcinoma de célula pequeña	II	+, 10%	+
B5	carcinoma de célula pequeña	II	++, 70%	+
B6	carcinoma de célula pequeña	I	++/+++, 90%	+
B7	carcinoma de célula pequeña	II	+++, 90%	+
B8	carcinoma de célula pequeña	II	++, 80%	+
B9	carcinoma de célula pequeña	II	++, 70%	+
C1	carcinoma de célula pequeña	II	-	-
C2	carcinoma de célula pequeña	II	+, 40%	+
C3	carcinoma de célula pequeña	II	+, 10%	+
C4	carcinoma de célula pequeña	II	+, 50%	+
C5	carcinoma de célula pequeña	II	-	-
C6	carcinoma de célula pequeña	II	++/+++, 90%	+
C7	carcinoma de célula pequeña	II	+++, 90%	+
C8	carcinoma de célula pequeña	II	+, 50%	+
C9	carcinoma de célula pequeña	I	++/+++, 80%	+

Núcleo	Tejidos/diagnóstico	estadio	SC16.65	CHGA
D1	carcinoma de célula pequeña	II	-	-
D2	carcinoma de célula pequeña	II	+, 20%	+
D3	carcinoma de célula pequeña	II	+, 30%	+
D4	carcinoma de célula pequeña	IIIa	+, 10%	+
D5	carcinoma de célula pequeña	IIIa	-	-
D6	carcinoma de célula pequeña	II	++/+++, 90%	+
D7	carcinoma de célula pequeña	II	+, 70%	+
D8	carcinoma de célula pequeña	II	+++, 90%	+
D9	carcinoma de célula pequeña	IIIa	+, 70%	-
E1	carcinoma de célula pequeña	IIIa	+, 20%	+
E2	carcinoma de célula pequeña	IIIa	+, 10%	+
E3	carcinoma de célula pequeña	IIIb	+, 20%	+
E4	carcinoma de célula pequeña	IIIa	+, 70%	+
E5	núcleo vacío		-	-
E6	carcinoma de célula pequeña	IIIb	+, 70%	+
E7	carcinoma de célula pequeña	IIIa	++, 70%	-
E8	carcinoma de célula pequeña	IIIb	++, 80%	+
E9	carcinoma de célula pequeña	IIIb	++, 90%	+

Figura 16F

Los moduladores de DLL3 de ejemplo median en la eliminación de células tumorales que expresan DLL3

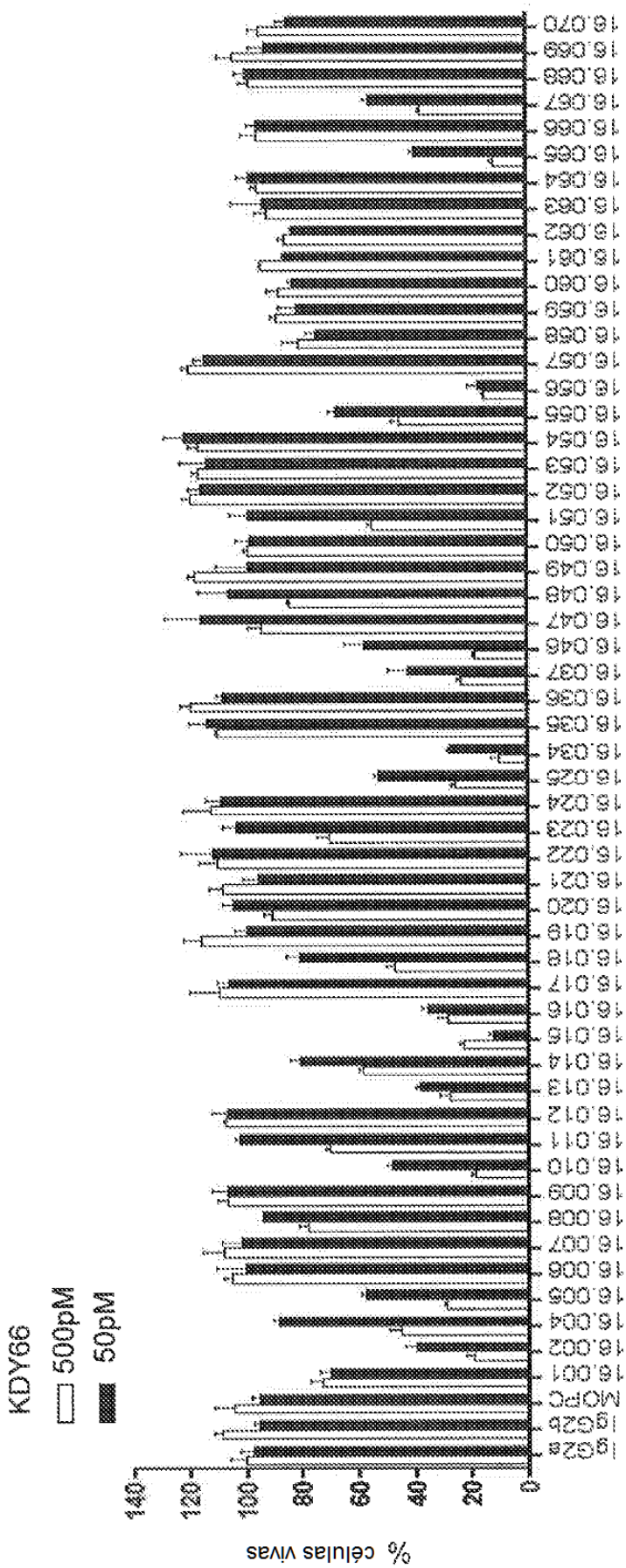


Figura 17A

Los moduladores de DLL3 de ejemplo median en la eliminación de células diseñadas que expresan DLL3

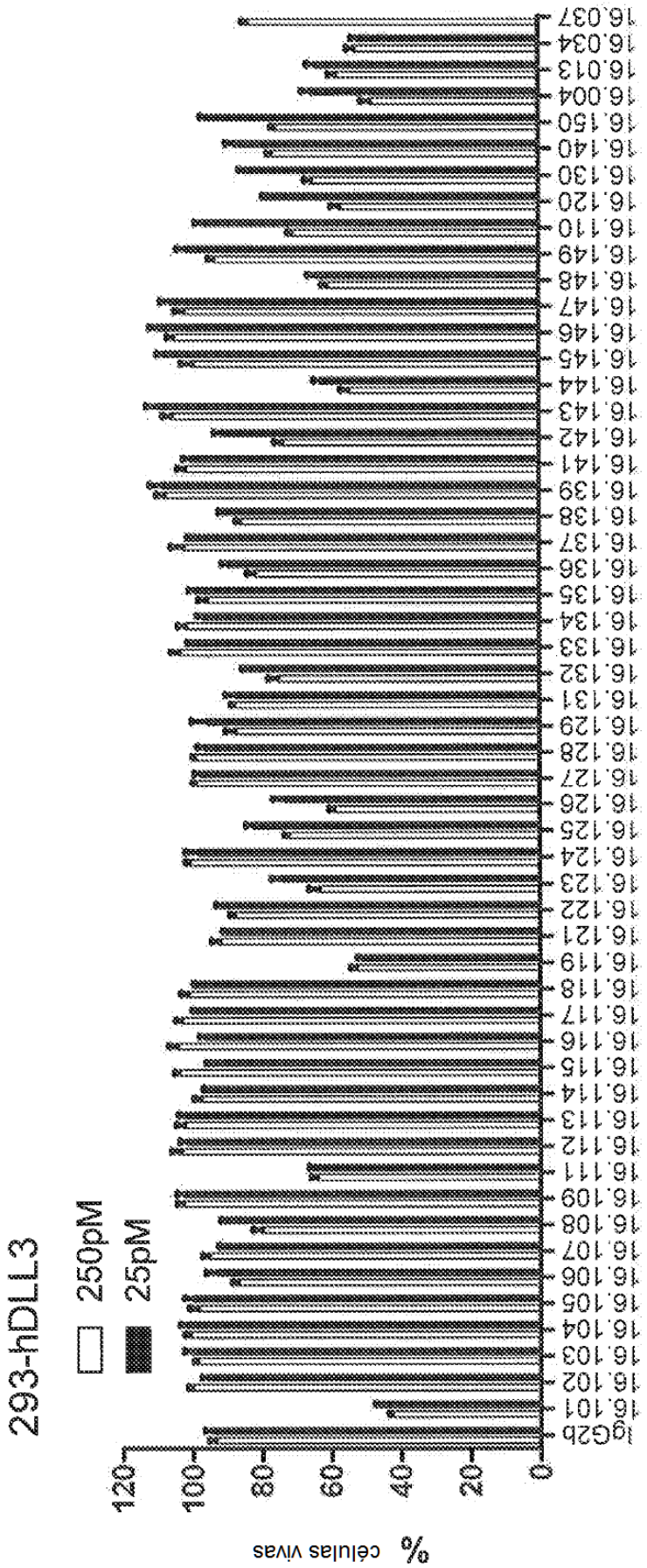
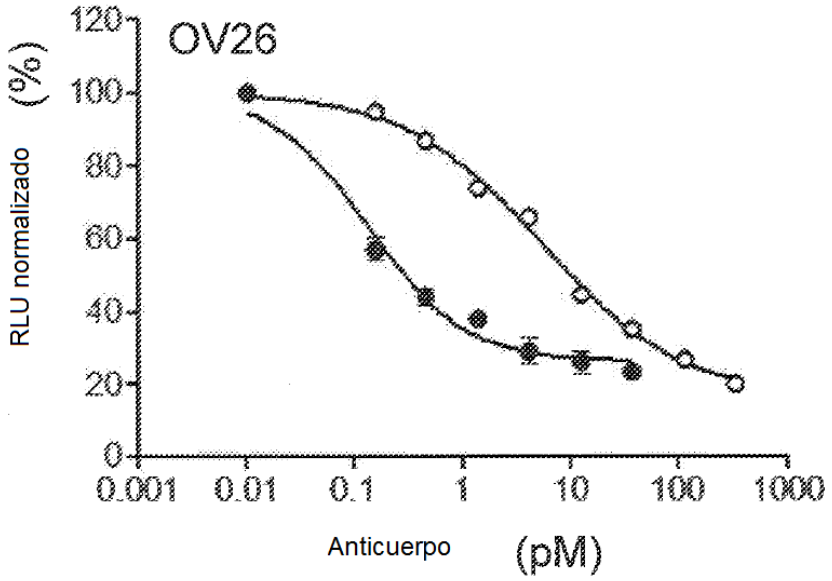


Figura 17A (continuación)

Los moduladores de DLL3 median en la liberación de agentes citotóxicos



	Anticuerpo	EC50 (pM)
○	SC16.34	5.7pM
●	SC16.15	0.14pM

Figura 17B

Los ADC de moduladores de DLL3 median en la liberación de agentes citotóxicos

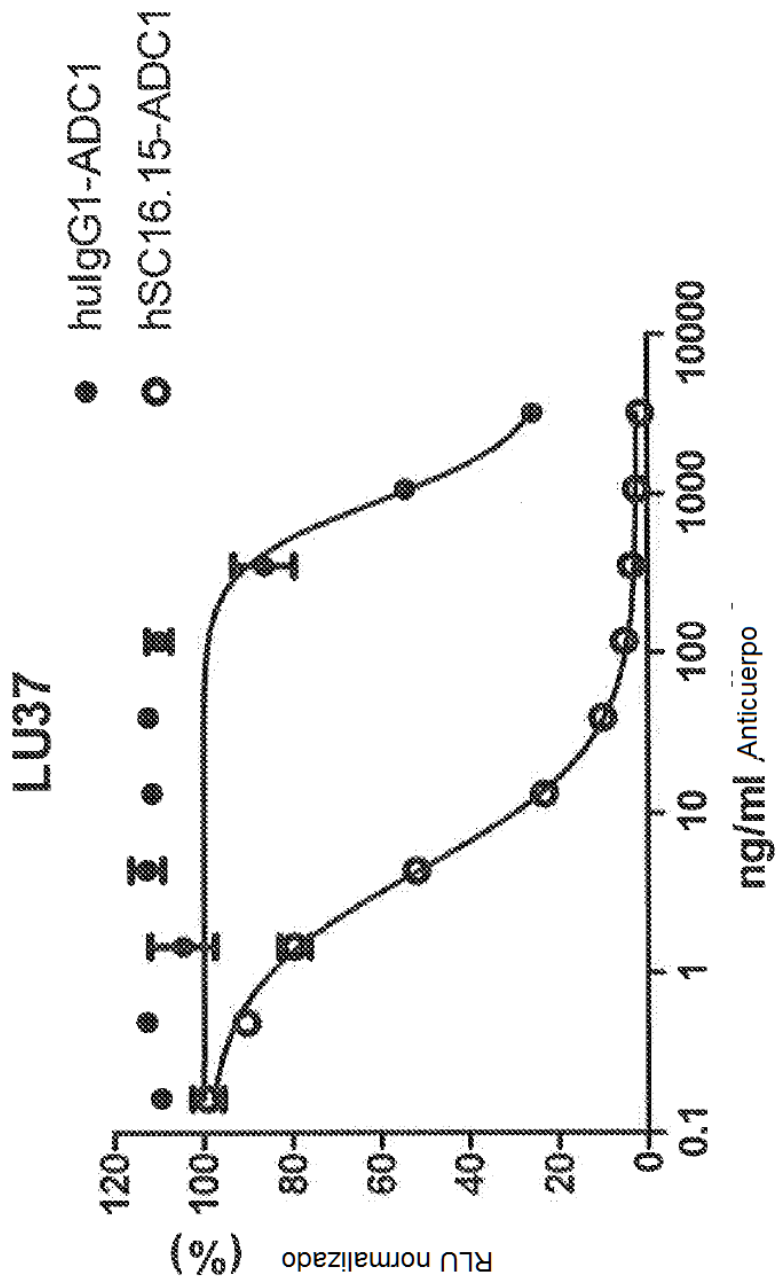


Figura 17C

Los moduladores de DLL3 reconocen inmunoespecíficamente células tumorales que expresan la proteína DLL3

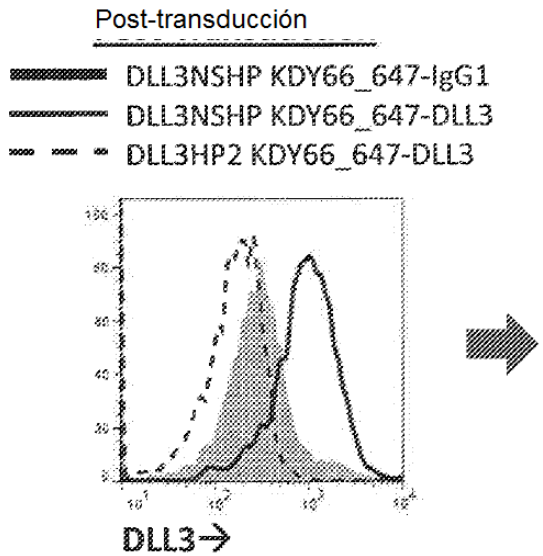


Figura 18A

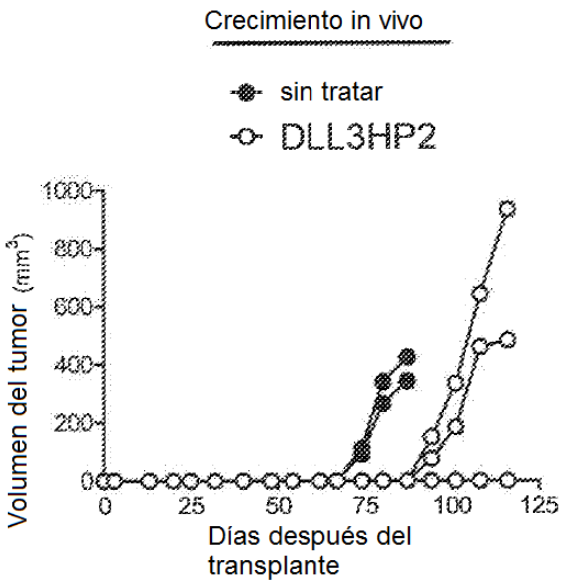


Figura 18B

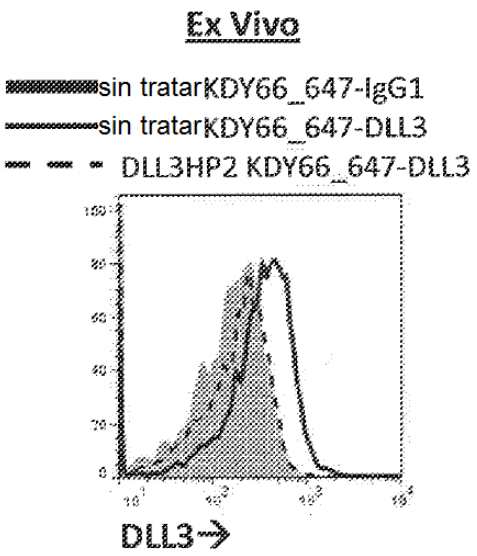


Figura 18C

Los moduladores de ADC de DLL3 eliminan inmunoespecíficamente células tumorales que expresan la proteína DLL3

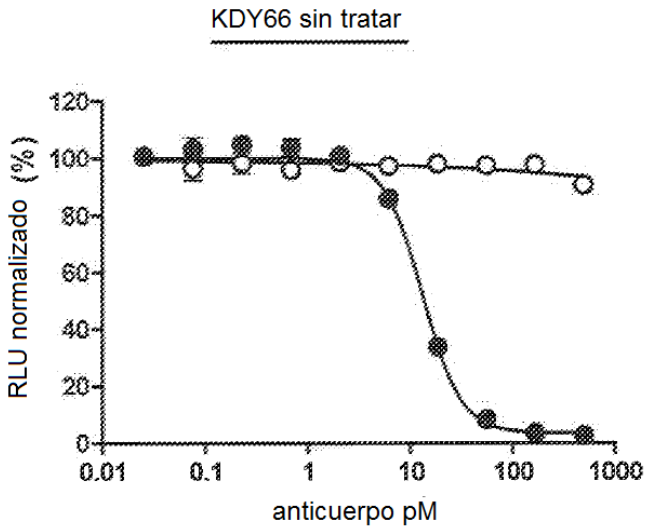


Figura 18D

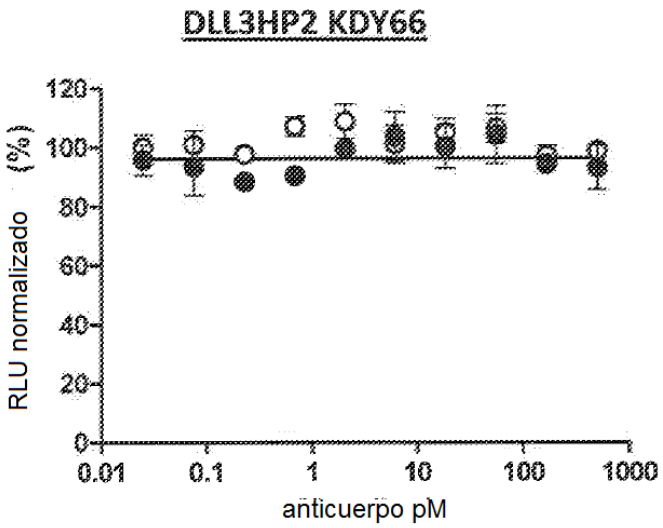
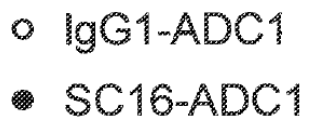


Figura 18E



Los moduladores de ADC de DLL3 suprimen el crecimiento de tumores NET NTX in vivo

Figura 19A

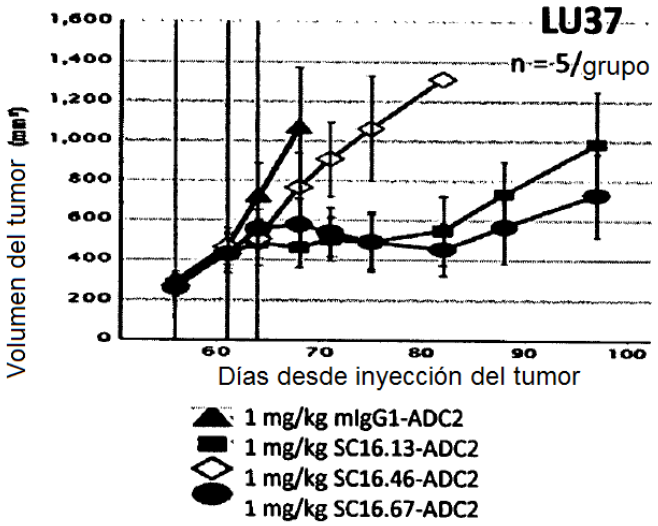


Figura 19B

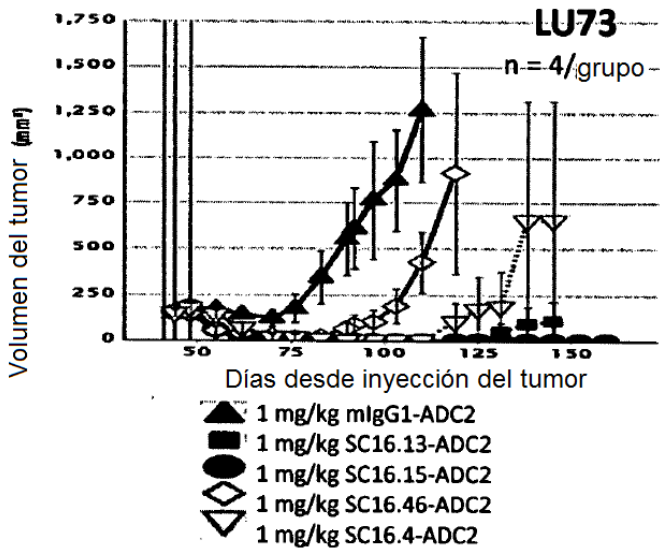
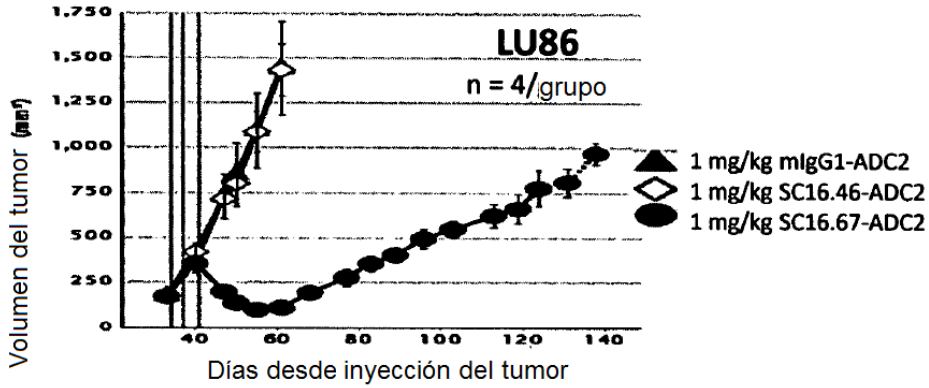


Figura 19C



Los moduladores de ADC de DLL3 humanizados suprimen el crecimiento de tumores NTX in vivo

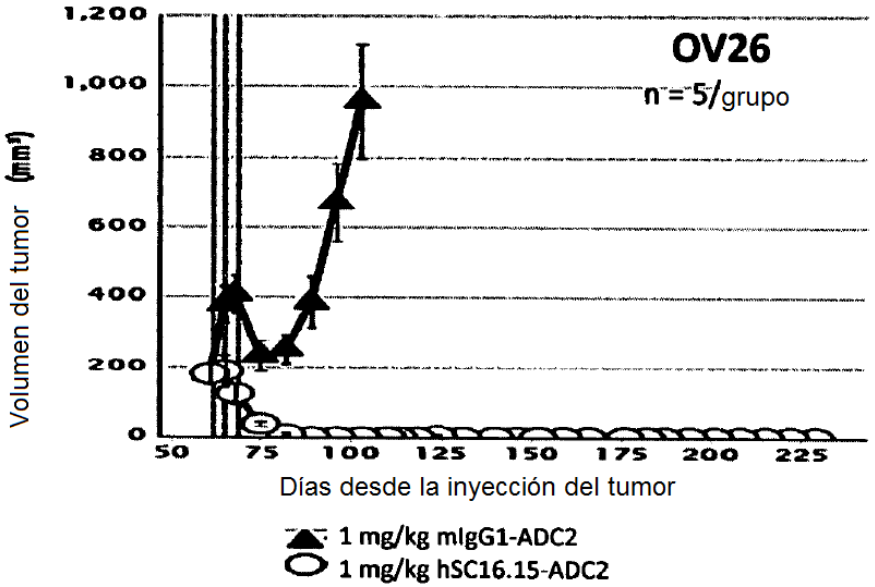


Figura 20A

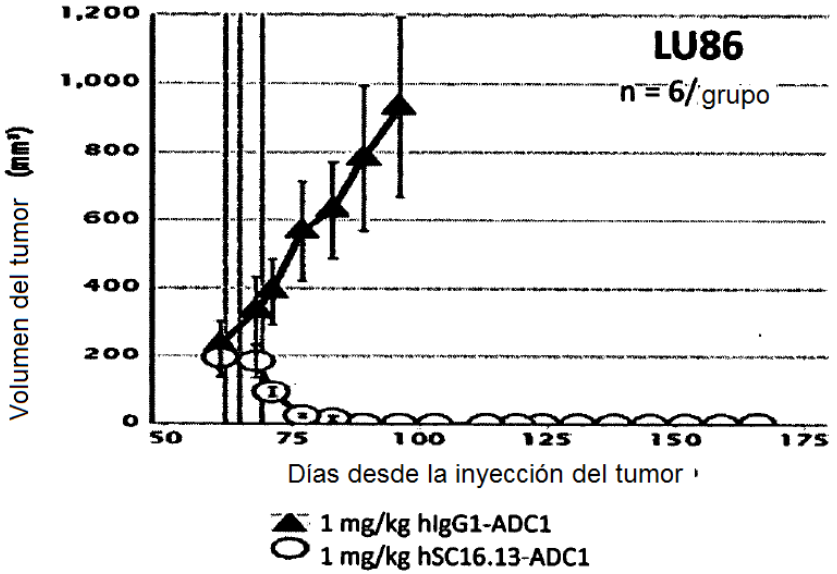


Figura 20B

Los moduladores de ADC de DLL3 humanizados suprimen el crecimiento de tumores NTC SCLC in vivo

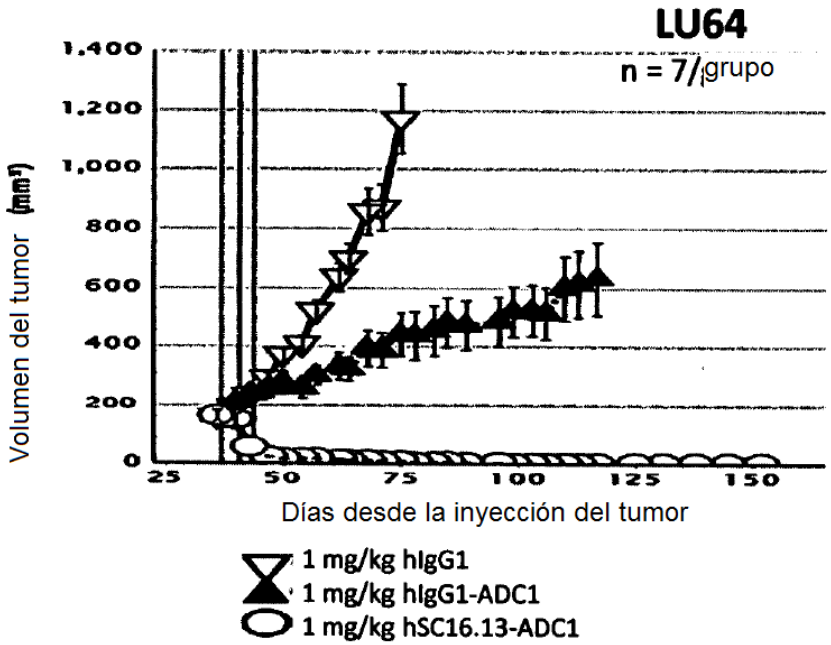


Figura 20C

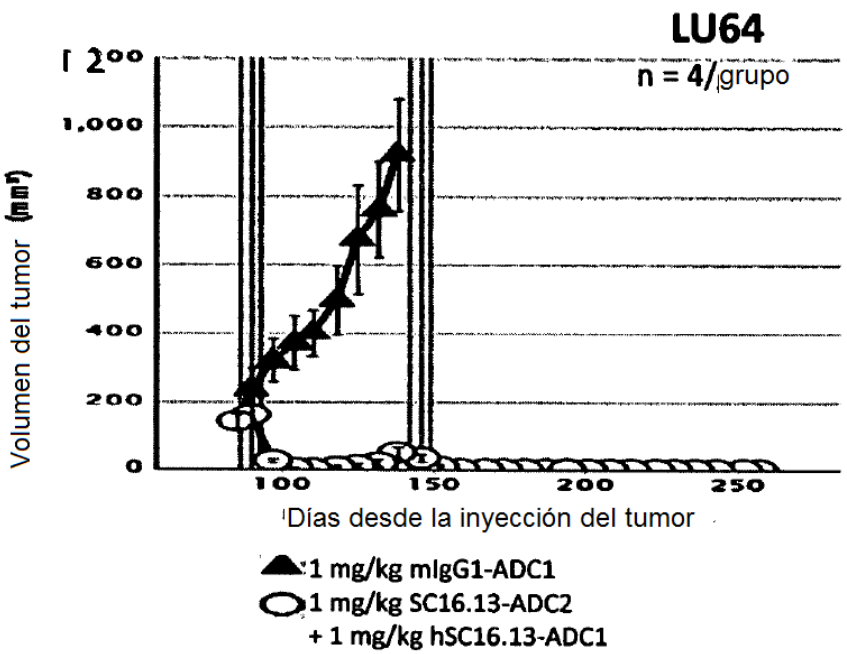


Figura 20D

Los moduladores de ADC de DLL3 humanizados retrasan el crecimiento de tumores NTX de riñón in vivo

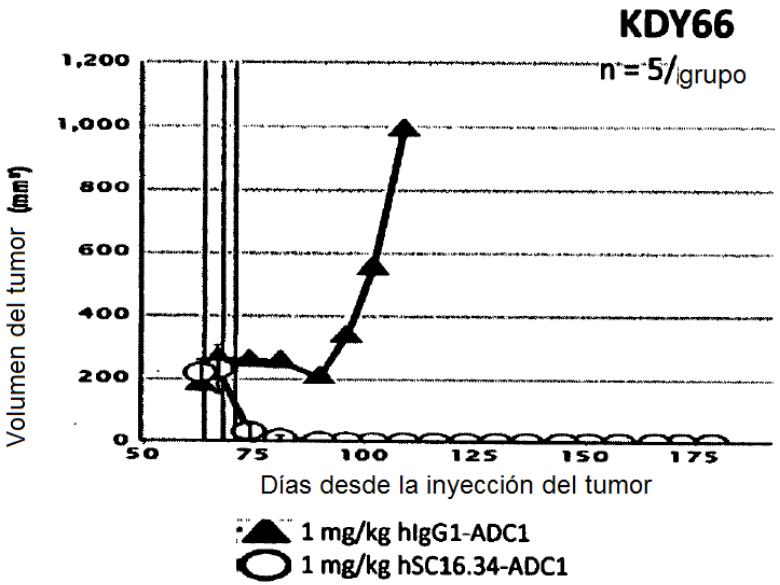


Figura 20E

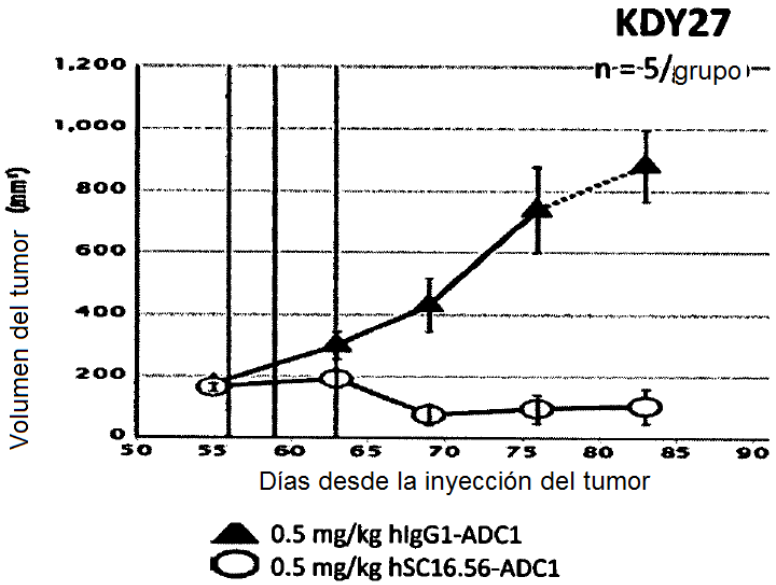


Figura 20F

El tratamiento in vivo de una línea NTX de SCLC (LU95) con moduladores de ADc de DLL3 reduce la frecuencia de células madre cancerosas

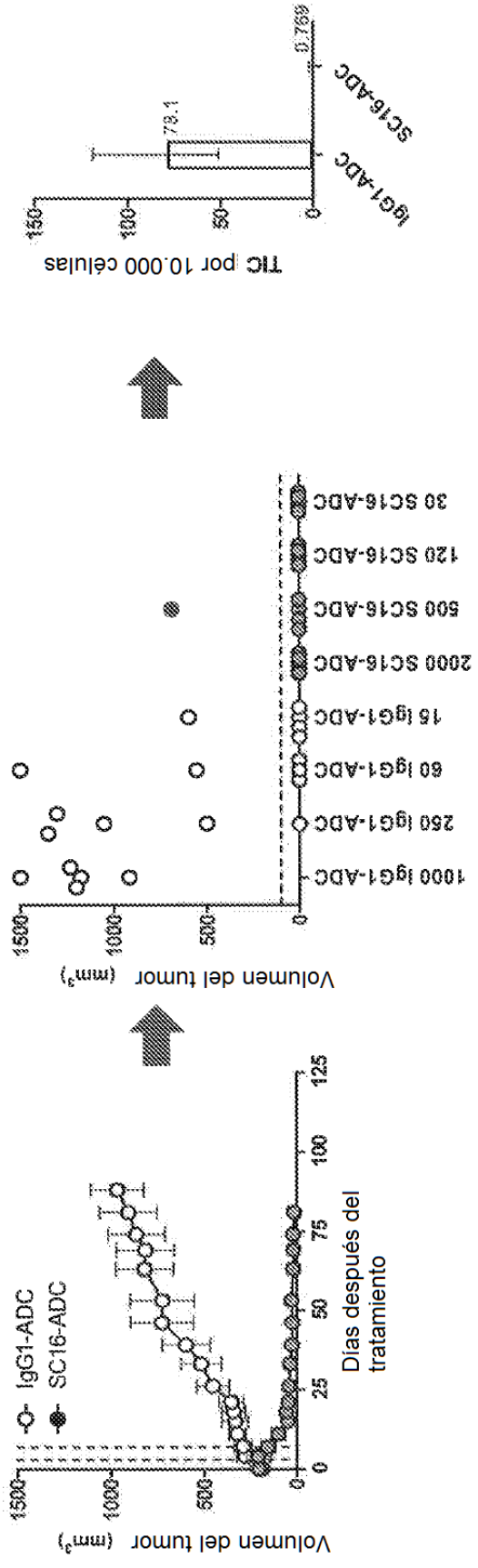


Figura 21A

Figura 21B

Figura 21C

El tratamiento in vivo de una línea NTX de SCLC (LU64) con moduladores de ADC de DLL3 reduce la frecuencia de células madre cancerosas

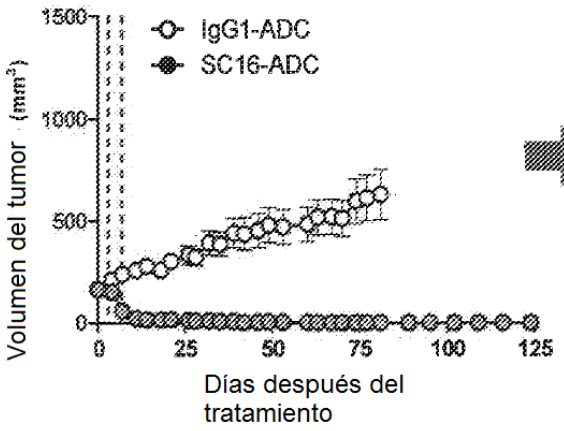


Figura 21D

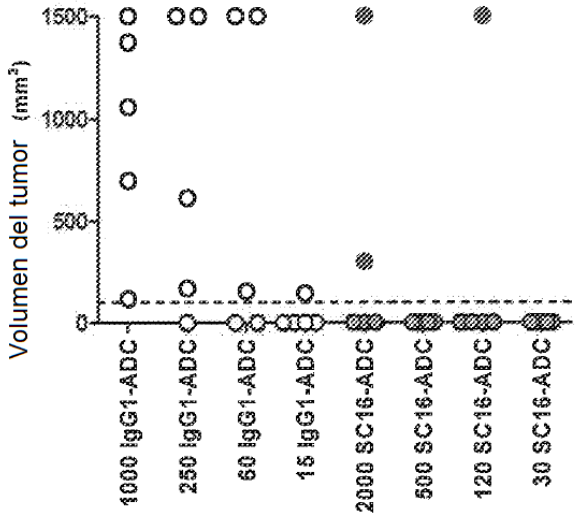


Figura 21E

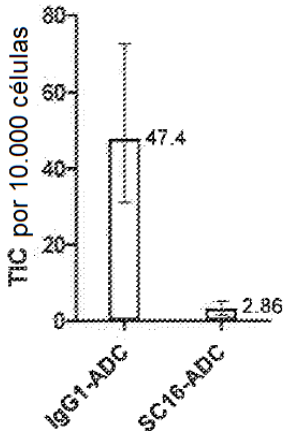


Figura 21F