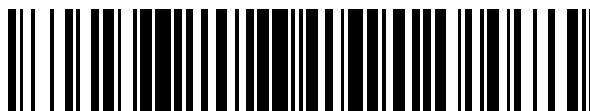


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 151**

51 Int. Cl.:

C12N 15/09 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)
C07K 16/36 (2006.01)
C12N 5/10 (2006.01)
C12P 21/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2011 PCT/JP2011/076486**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2012 WO12067176**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 11842145 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2644698**

54 Título: **Molécula de unión a antígeno multiespecífica que tiene función alternativa a la función del factor VIII de coagulación sanguínea**

30 Prioridad:

17.11.2010 JP 2010257022

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

21.03.2018

73 Titular/es:

**CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA (100.0%)
 5-1, Ukima 5-chome
 Kita-ku, Tokyo 115-8543, JP**

72 Inventor/es:

**IGAWA, TOMOYUKI;
 SAMPEI, ZENJIRO;
 KOJIMA, TETSUO;
 SOEDA, TETSUHIRO;
 MUTO, ATSUSHI;
 KITAZAWA, TAKEHISA;
 NISHIDA, YUKIKO;
 IMAI, CHIFUMI;
 SUZUKI, TSUKASA y
 YOSHIHASHI, KAZUTAKA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 660 151 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Molécula de unión a antígeno multiespecífica que tiene función alternativa a la función del factor VIII de coagulación sanguínea

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que funcionalmente sustituyen al factor VIII de coagulación sanguínea, un cofactor que mejora las reacciones enzimáticas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden tal molécula como un principio activo.

10

Antecedentes de la técnica

La hemofilia A es una anomalía hemorrágica provocada por un descenso o una deficiencia hereditaria en la función del factor VIII (F.VIII) de la coagulación sanguínea. A los pacientes con hemofilia A generalmente se les administra una formulación de F. VIII para la hemorragia (administración bajo demanda). En los últimos años, las formulaciones de F.VIII también se administran de manera profiláctica para evitar episodios de hemorragia (administración preventiva; documentos no de patente 1 y 2). La semivida de las formulaciones de F.VIII en la sangre es de aproximadamente 12 a 16 horas. Por lo tanto, para una prevención continua, las formulaciones de F.VIII se administran a los pacientes tres veces a la semana (documentos no de patente 3 y 4). En las administraciones bajo demanda, las formulaciones de F.VIII también se administran adicionalmente cuando sea necesario a intervalos regulares para prevenir nuevas hemorragias. Además, la administración de las formulaciones de F.VIII se hacen por vía intravenosa. Por lo tanto, hay una gran necesidad por agentes farmacéuticos con una carga menor que las formulaciones de F.VIII.

15

20

25

Ocasionalmente, se desarrollan anticuerpos anti-F.VIII (inhibidores) en pacientes con hemofilia. Tales inhibidores anulan los efectos de las formulaciones de F.VIII. Para las hemorragias en pacientes que han desarrollado inhibidores (pacientes inhibidores), se administran formulaciones de derivación. Sus mecanismos de acción no dependen de la función del F.VIII, es decir, la función de catalizar la activación del factor X (F.X) de coagulación sanguínea mediante el factor IX (F.IXa) de coagulación sanguínea. Por lo tanto, en algunos casos, las formulaciones de derivación no pueden detener lo suficiente la hemorragia. Por consiguiente, existe una gran necesidad por agentes farmacéuticos que no están afectados por la presencia de inhibidores y que pueden sustituir al F.VIII de manera funcional.

30

Recientemente, como un medio para solucionar el problema, se desvelaron anticuerpos que sustituyen de manera funcional al F.VIII y su uso (documentos de patente 1, 2 y 3). Los anticuerpos pueden ser eficaces para la hemofilia adquirida en la que están presentes los autoanticuerpos anti-F.VIII y para la enfermedad de von Willebrand provocada por una anomalía o deficiencia de la función del factor de von Willebrand (vWF), pero la actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII no es siempre suficiente. Por lo tanto, dado que los agentes farmacéuticos presentan un elevado efecto hemostático, se desean anticuerpos con una mayor actividad de sustitución de manera funcional del F.VIII que los anticuerpos mencionados anteriormente.

35

40

Documentos de la técnica anterior

[Documento de patente]

45

[Documento de Patente 1] WO 2005/035754

[Documento de Patente 2] WO 2005/035756

[Documento de Patente 3] WO 2006/109592

50

[Documento no de patente]

[Documento no de patente 1] Blood 58, 1-13 (1981)

[Documento no de patente 2] Nature 312, 330-337 (1984)

55

[Documento no de patente 3] Nature 312, 337-342 (1984)

[Documento no de patente 4] Biochim.Biophys.Acta 871,268-278 (1986)

Sumario de la invención

[Problemas a resolver por la invención]

60

Un objetivo de la presente invención es proporcionar moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que sustituyen al F.VIII de manera funcional, un cofactor que mejora las reacciones enzimáticas.

[Medios para resolver los problemas]

Como resultado de una investigación dedicada, los presentes inventores tuvieron éxito en el descubrimiento de anticuerpos biespecíficos que tienen una mejor actividad que promueve la generación de F.Xa que los anticuerpos conocidos de entre diversos anticuerpos biespecíficos que se unen de manera específica a F.IX/F.IXa y F.X y sustituyen a la función del cofactor de F.VIII, es decir, la función de promover la activación de F.X mediante F.IXa (función que promueve la generación de F.Xa).

Además, los presentes inventores tuvieron éxito al descubrir las posiciones en las secuencias de aminoácidos de anticuerpos biespecíficos que tienen la actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII que son importantes para mejorar la actividad que promueve la generación de F.Xa de estos anticuerpos y, por lo tanto, obtuvieron con éxito anticuerpos biespecíficos en los que la actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII aumenta adicionalmente sustituyendo estos aminoácidos. Los presentes inventores también tuvieron éxito al obtener anticuerpos biespecíficos que no solo tienen una alta actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII, sino que también tienen una baja acción inhibitoria de F.Xasa. Satisfacer ambas propiedades es muy difícil.

La presente invención se refiere a anticuerpos multiespecíficos que sustituyen de manera funcional al factor VIII de coagulación sanguínea, que comprende un primer polipéptido que comprende un primer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea y un tercer polipéptido que comprende un tercer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea, así como un segundo polipéptido que comprende un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce el factor X de coagulación sanguínea y un cuarto polipéptido que comprende un cuarto sitio de unión a antígeno que reconoce el factor X de coagulación sanguínea, en el que el primer polipéptido y el tercer polipéptido comprenden cada uno un sitio de unión a antígeno de una cadena H o una cadena L de un anticuerpo frente al factor IX de coagulación sanguínea o el factor IX activado de coagulación sanguínea, respectivamente; y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido comprenden cada uno un sitio de unión a antígeno de una cadena H o de una cadena L de un anticuerpo frente al factor X de coagulación sanguínea, respectivamente, en el que

(a) el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11) y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de la cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11):

- (a1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 75, 76 y 77 (CDR de la cadena H de Q1), respectivamente;
- (a2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 (CDR de la cadena H de Q31), respectivamente;
- (a3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 81, 82 y 83 (CDR de la cadena H de Q64), respectivamente;
- (a4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 84, 85 y 86 (CDR de la cadena H de Q85), respectivamente;
- (a5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 87, 88 y 89 (CDR de la cadena H de Q153), respectivamente;
- (a6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 90, 91 y 92 (CDR de la cadena H de Q354), respectivamente;
- (a7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 93, 94 y 95 (CDR de la cadena H de Q360), respectivamente;
- (a8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 96, 97 y 98 (CDR de la cadena H de Q405), respectivamente;
- (a9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 99, 100 y 101 (CDR de la cadena H de Q458), respectivamente;
- (a10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 102, 103 y 104 (CDR de la cadena H de Q460), respectivamente;
- (a11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 105, 106 y 107 (CDR de la cadena H de Q499), respectivamente;
- (b1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 108, 109 y 110 (CDR de la cadena H de J232), respectivamente;
- (b2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 111, 112 y 113 (CDR de la cadena H de J259), respectivamente;
- (b3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 114, 115 y 116 (CDR de la cadena H de J268), respectivamente;
- (b4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 117, 118 y 119 (CDR de la cadena H de J300), respectivamente;
- (b5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una

cadena H de las SEQ ID NO: 120, 121 y 122 (CDR de la cadena H de J321), respectivamente;
 (b6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la
 cadena H de las SEQ ID NO: 123, 124 y 125 (CDR de la cadena H de J326), respectivamente;
 (b7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 5 cadena H de las SEQ ID NO: 126, 127 y 128 (CDR de la cadena H de J327), respectivamente;
 (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 129, 130 y 131 (CDR de la cadena H de J339), respectivamente;
 (b9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 132, 133 y 134 (CDR de la cadena H de J344), respectivamente;
 10 (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 135, 136 y 137 (CDR de la cadena H de J346), respectivamente; y
 (b11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 174, 175 y 176 (CDR de la cadena H de J142), respectivamente; o

15 (b) el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una
 región variable de cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de
 los siguientes (a1) a (a11) y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a
 antígeno que comprende una región variable de la cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias
 de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11):

20 (a1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 35 (región variable de cadena H de Q1);
 (a2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 36 (región variable de cadena H de Q31);
 25 (a3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 37 (región variable de cadena H de Q64);
 (a4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 38 (región variable de cadena H de Q85);
 (a5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 30 cadena H de SEQ ID NO: 39 (región variable de cadena H de Q153);
 (a6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 40 (región variable de cadena H de Q354);
 (a7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 41 (región variable de cadena H de Q360);
 35 (a8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 42 (región variable de cadena H de Q405);
 (a9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 43 (región variable de cadena H de Q458);
 (a10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 40 cadena H de SEQ ID NO: 44 (región variable de cadena H de Q460);
 (a11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 45 (región variable de cadena H de Q499);
 (b1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 46 (región variable de cadena H de J232);
 45 (b2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 47 (región variable de cadena H de J259);
 (b3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 48 (región variable de cadena H de J268);
 (b4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 50 cadena H de SEQ ID NO: 49 (región variable de cadena H de J300);
 (b5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 50 (región variable de cadena H de J321);
 (b6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 51 (región variable de cadena H de J326);
 55 (b7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 52 (región variable de cadena H de J327);
 (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 53 (región variable de cadena H de J339);
 (b9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 60 cadena H de SEQ ID NO: 54 (región variable de cadena H de J344);
 (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 55 (región variable de cadena H de J346); y
 (b11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 172 (región variable de cadena H de J142), en el que

65 (a) los sitios de unión a antígeno incluidos en el tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden

un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de cadena L que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (c1) a (c10):

- 5 (c1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 138, 139 y 140 (CDR de la cadena L de L2), respectivamente;
- (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 141, 142 y 143 (CDR de la cadena L de L45), respectivamente;
- 10 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 144, 145 y 146 (CDR de la cadena L de L248), respectivamente;
- (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 147, 148 y 149 (CDR de la cadena L de L324), respectivamente;
- (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 150, 151 y 152 (CDR de la cadena L de L334), respectivamente;
- 15 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 153, 154 y 155 (CDR de la cadena L de L377), respectivamente;
- (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 156, 157 y 158 (CDR de la cadena L de L404), respectivamente;
- (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 159, 160 y 161 (CDR de la cadena L de L406), respectivamente;
- 20 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 137, 138 y 139 (CDR de la cadena L de L408), respectivamente;
- y
- (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 177, 178 y 179 (CDR de la cadena L de L180), respectivamente;
- 25 o

(b) los sitios de unión a antígeno incluidos en el tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de la cadena L que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (c1) a (c10):

- 30 (c1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 56 (región variable de cadena L de L2);
- (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 57 (región variable de cadena L de L45);
- 35 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 58 (región variable de cadena L de L248);
- (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 59 (región variable de cadena L de L324);
- (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 60 (región variable de cadena L de L334);
- 40 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 61 (región variable de cadena L de L377);
- (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 62 (región variable de cadena L de L404);
- 45 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 63 (región variable de cadena L de L406);
- (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 64 (región variable de cadena L de L408); y
- 50 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 173 (región variable de cadena L de L180),

en el que la sustitución de manera funcional del factor VIII de coagulación sanguínea es resultado de una actividad que promueve la generación del factor X activado de coagulación sanguínea (F.Xa) mayor que la actividad de un anticuerpo biespecífico hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ que comprende una cadena H que comprende las SEQ ID NO: 165 y 166 y una cadena L comúnmente compartida que comprende la SEQ ID NO: 167.

La invención adicionalmente se refiere a un anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las siguientes (a) a (u):

- 60 (a) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;
- 65 (b) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente

aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 32;

5 (t) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31; y

10 (u) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 171.

15 Específicamente, la presente invención se refiere a moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que sustituyen al F.VIII de manera funcional, un cofactor que mejora las reacciones enzimáticas, y a composiciones farmacéuticas que comprenden tal molécula como un principio activo, y de manera específica se refiere a lo siguiente:

20 [1] una molécula de unión a antígeno multiespecífica que funcionalmente sustituye al factor VIII de coagulación sanguínea, que comprende un primer sitio de unión a antígeno que reconoce al factor IX de coagulación sanguínea y/o al factor IX activado de coagulación sanguínea y un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce el factor X de coagulación sanguínea, en el que la sustitución de manera funcional del factor VIII de coagulación sanguínea es resultado de una actividad que promueve la generación del factor X activado de coagulación sanguínea (F.Xa) mayor que la actividad de un anticuerpo biespecífico (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) que comprende una cadena H que comprende las SEQ ID NO: 165 y 166 y una cadena L comúnmente compartida que comprende la SEQ ID NO: 167;

25 [2] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [1], que comprende un primer polipéptido que comprende un primer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea y un tercer polipéptido que comprende un tercer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea, así como un segundo polipéptido que comprende un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce al factor X de coagulación sanguínea y un cuarto polipéptido que comprende un cuarto sitio de unión a antígeno que reconoce al factor X de coagulación sanguínea;

30 [3] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [2], en el que el primer polipéptido y el tercer polipéptido comprenden cada uno un sitio de unión a antígeno de una cadena H o una cadena L de un anticuerpo frente al factor IX de coagulación sanguínea o el factor IX activado de coagulación sanguínea, respectivamente; y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido comprenden cada uno un sitio de unión a antígeno de una cadena H o de una cadena L de un anticuerpo frente al factor X de coagulación sanguínea, respectivamente;

35 [4] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [3], en el que el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo, y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de la cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo:

45 (a1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 75, 76 y 77 (CDR de la cadena H de Q1), respectivamente;

(a2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 (CDR de la cadena H de Q31), respectivamente;

50 (a3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 81, 82 y 83 (CDR de la cadena H de Q64), respectivamente;

(a4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 84, 85 y 86 (CDR de la cadena H de Q85), respectivamente;

55 (a5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 87, 88 y 89 (CDR de la cadena H de Q153), respectivamente;

(a6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 90, 91 y 92 (CDR de la cadena H de Q354), respectivamente;

(a7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 93, 94 y 95 (CDR de la cadena H de Q360), respectivamente;

60 (a8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 96, 97 y 98 (CDR de la cadena H de Q405), respectivamente;

(a9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 99, 100 y 101 (CDR de la cadena H de Q458), respectivamente;

65 (a10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 102, 103 y 104 (CDR de la cadena H de Q460), respectivamente;

(a11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 105, 106 y 107 (CDR de la cadena H de Q499), respectivamente;

(b1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 108, 109 y 110 (CDR de la cadena H de J232), respectivamente;

(b2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 111, 112 y 113 (CDR de la cadena H de J259), respectivamente;

5 (b3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 114, 115 y 116 (CDR de la cadena H de J268), respectivamente;

(b4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 117, 118 y 119 (CDR de la cadena H de J300), respectivamente;

10 (b5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 120, 121 y 122 (CDR de la cadena H de J321), respectivamente;

(b6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 123, 124 y 125 (CDR de la cadena H de J326), respectivamente;

(b7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 126, 127 y 128 (CDR de la cadena H de J327), respectivamente;

15 (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 129, 130 y 131 (CDR de la cadena H de J339), respectivamente;

(b9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 132, 133 y 134 (CDR de la cadena H de J344), respectivamente;

20 (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 135, 136 y 137 (CDR de la cadena H de J346), respectivamente; y

(b11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 174, 175 y 176 (CDR de la cadena H de J142), respectivamente;

[5] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [3], en el que el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo, y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo:

25

30

(a1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 35 (región variable de cadena H de Q1);

(a2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 36 (región variable de cadena H de Q31);

35 (a3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 37 (región variable de cadena H de Q64);

(a4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 38 (región variable de cadena H de Q85);

40 (a5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 39 (región variable de cadena H de Q153);

(a6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 40 (región variable de cadena H de Q354);

(a7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 41 (región variable de cadena H de Q360);

45 (a8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 42 (región variable de cadena H de Q405);

(a9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 43 (región variable de cadena H de Q458);

50 (a10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 44 (región variable de cadena H de Q460);

(a11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 45 (región variable de cadena H de Q499);

(b1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 46 (región variable de cadena H de J232);

55 (b2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 47 (región variable de cadena H de J259);

(b3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 48 (región variable de cadena H de J268);

60 (b4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 49 (región variable de cadena H de J300);

(b5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 50 (región variable de cadena H de J321);

(b6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 51 (región variable de cadena H de J326);

65 (b7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la

cadena H de SEQ ID NO: 52 (región variable de cadena H de J327);
 (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 53 (región variable de cadena H de J339);
 (b9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 5 cadena H de SEQ ID NO: 54 (región variable de cadena H de J344);
 (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 55 (región variable de cadena H de J346); y
 (b11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 10 cadena H de SEQ ID NO: 172 (región variable de cadena H de J142);

[6] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [3], en la que los sitios de unión a antígeno incluidos en el
 tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de
 cadena L que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes
 15 (c1) a (c10), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo:

(c1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 138, 139 y 140 (CDR de la cadena L de L2), respectivamente;
 (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 20 cadena L de las SEQ ID NO: 141, 142 y 143 (CDR de la cadena L de L45), respectivamente;
 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 144, 145 y 146 (CDR de la cadena L de L248), respectivamente;
 (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 147, 148 y 149 (CDR de la cadena L de L324), respectivamente;
 (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 25 cadena L de las SEQ ID NO: 150, 151 y 152 (CDR de la cadena L de L334), respectivamente;
 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 153, 154 y 155 (CDR de la cadena L de L377), respectivamente;
 (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 156, 157 y 158 (CDR de la cadena L de L404), respectivamente;
 30 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 159, 160 y 161 (CDR de la cadena L de L406), respectivamente;
 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 137, 138 y 139 (CDR de la cadena L de L408), respectivamente; y
 35 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 177, 178 y 179 (CDR de la cadena L de L180), respectivamente;

[7] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [3], en la que los sitios de unión a antígeno incluidos en el
 tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de unión a antígeno que comprende una región
 40 variable de cadena L que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los
 siguientes (c1) a (c10), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo:

(c1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 56 (región variable de cadena L de L2);
 (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 45 cadena L de SEQ ID NO: 57 (región variable de cadena L de L45);
 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 58 (región variable de cadena L de L248);
 (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 59 (región variable de cadena L de L324);
 50 (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 60 (región variable de cadena L de L334);
 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 61 (región variable de cadena L de L377);
 (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 55 cadena L de SEQ ID NO: 62 (región variable de cadena L de L404);
 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 63 (región variable de cadena L de L406);
 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 64 (región variable de cadena L de L408); y
 60 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 173 (región variable de cadena L de L180);

[8] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [3], en la que el primer y segundo polipéptido comprenden
 65 adicionalmente una región constante de cadena H de anticuerpo, y el tercer y cuarto polipéptido comprenden una
 región constante de cadena L de anticuerpo;

[9] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [3], en la que el primer y segundo polipéptido comprenden

una región constante de cadena H de anticuerpo y el tercer y cuarto polipéptido comprenden una región constante de cadena L de anticuerpo y en donde el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida;

5 [10] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [8] o [9], en donde el primer polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en los siguientes (d1) a (d6) o el grupo que consiste en los siguientes (d7) a (d9) y el segundo polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de un grupo diferente del primer polipéptido anteriormente mencionado:

- 10 (d1) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 65 (G4k);
 (d2) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 66 (z7);
 (d3) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 67 (z55);
 (d4) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 68 (z106);
 15 (d5) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 69 (z118);
 (d6) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 70 (z121);
 (d7) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 71 (G4h);
 (d8) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 72 (z107); y
 20 (d9) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 73 (z119);

[11] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [8] o [9], en donde el tercer y el cuarto polipéptido comprenden la región constante de cadena L de anticuerpo que consiste en la siguiente secuencia de aminoácidos de:

- 25 (e) una región constante de cadena L de la SEQ ID NO: 74 (k);

[12] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [8] o [9], en donde el primer polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (a1) a (a14), el segundo polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (b1) a (b12), y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido comprende una cadena L de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (c1) a (c10):

- 35 (a1) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (Q1-G4k);
 (a2) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (Q31-z7);
 (a3) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 (Q64-z55);
 (a4) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 (Q64-z7);
 40 (a5) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 (Q85-G4k);
 (a6) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 (Q153-G4k);
 (a7) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 (Q354-z106);
 45 (a8) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 (Q360-G4k);
 (a9) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 (Q360-z118);
 (a10) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 (Q405-G4k);
 50 (a11) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 (Q458-z106);
 (a12) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 (Q460-z121);
 55 (a13) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 (Q499-z118);
 (a14) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 (Q499-z121);
 (b1) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 (J268-G4h);
 60 (b2) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 (J321-G4h);
 (b3) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 (J326-z107);
 65 (b4) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 (J344-z107);

(b5) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 (J232-G4h);
 (b6) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 (J259-z107);
 5 (b7) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 (J300-z107);
 (b8) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 (J327-z107);
 10 (b9) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 (J327-z119);
 (b10) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 (J339-z119);
 (b11) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 (J346-z107);
 15 (b12) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 (J142-G4h);
 (c1) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 (L2-k);
 (c2) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 (L45-k);
 20 (c3) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 (L248-k);
 (c4) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 (L324-k);
 (c5) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 (L334-k);
 (c6) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 (L377-k);
 (c7) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 (L404-k);
 (c8) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 (L406-k);
 25 (c9) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 (L408-k);
 y (c10) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 (L180-k);

[13] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [1], en donde el primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un epítipo que solapa con un epítipo que se une a un anticuerpo que consiste en la cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (a1) a (a14) y la cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) de [12] y el segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un epítipo que solapa con un epítipo que se une a un anticuerpo que consiste en la cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (b1) a (b12) y la cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) de [12];

35 [14] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de [8] o [9], en donde el primer polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (e1) a (e3), el segundo polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (f1) a (f3), y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido comprende una cadena L de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (g1) a (g4):

40 (e1) una cadena H de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (a1) a (a14) y una cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) de [12];

(e2) una cadena H de anticuerpo, en donde al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b y 102 por numeración de Kabat en una
 45 cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de (e1) se sustituye con otro aminoácido;

(e3) una cadena H de anticuerpo, en donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 34 es isoleucina, el resto de aminoácido en la posición 35 es asparagina, glutamina o serina, el resto de aminoácido en la posición 49 es serina, el resto de aminoácido en la posición 61 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 62 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 96 es serina o
 50 treonina, el resto de aminoácido en la posición 98 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 100 es fenilalanina o tirosina, el resto de aminoácido en la posición 100b es glicina, o el resto de aminoácido en la posición 102 es tirosina en cualquier cadena H de anticuerpo seleccionada de (e1);

(f1) una cadena G de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de cualquiera de (b1) a (b12) de [12] y una cadena L de anticuerpo de cualquiera de (c1) a (c10) de [12];

(f2) una cadena H de anticuerpo, en donde al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100 y 100a por numeración de Kabat en cualquier
 55 cadena H de anticuerpo seleccionada de (f1) se sustituye con otro aminoácido;

(f3) una cadena H de anticuerpo, en donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 35 es ácido aspártico, el resto de aminoácido en la posición 53 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 73 es lisina, el resto de aminoácido en la posición 76 es glicina, el resto de aminoácido en la posición 96 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 98 es tirosina, el resto de aminoácido en la posición 100 es tirosina, o el resto de aminoácido en la posición 100a es histidina en una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de (f1);

65 (g1) una cadena L de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (a1) a (a14) y una cadena L de

anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) de [12];

(g2) una cadena L de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (b1) a (b12) y una cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) de [12];

(g3) una cadena L de anticuerpo, en donde al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94 y 95 por numeración de Kabat en la cadena L de (g1) o (g2) se sustituye con otro aminoácido; y

(g4) una cadena L de anticuerpo, en donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 27 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 30 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 31 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 32 es glutamina, el resto de aminoácido en la posición 50 es arginina o glutamina, el resto de aminoácido en la posición 52 es serina, el resto de aminoácido en la posición 53 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 54 es lisina, el resto de aminoácido en la posición 55 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 92 es serina, el resto de aminoácido en la posición 93 es serina, el resto de aminoácido en la posición 94 es prolina, o el resto de aminoácido en la posición 95 es prolina en la cadena L de anticuerpo de (g1) o (g2);

[15] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [14], en donde la molécula de unión a antígeno multiespecífica es un anticuerpo multiespecífico;

[16] un anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las siguientes (a) a (u):

(a) un anticuerpo biespecífico (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(b) un anticuerpo biespecífico (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(c) un anticuerpo biespecífico (Q31-z7/J326-z107/L2-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 8;

(d) un anticuerpo biespecífico (Q64-z55/J344-z107/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(e) un anticuerpo biespecífico (Q64-z7/J326-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(f) un anticuerpo biespecífico (Q64-z7/J344-z107/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(g) un anticuerpo biespecífico (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(h) un anticuerpo biespecífico (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(i) un anticuerpo biespecífico (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(j) un anticuerpo biespecífico (Q354-z106/J259-z107/L324-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 29;

(k) un anticuerpo biespecífico (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(l) un anticuerpo biespecífico (Q360-z118/1300-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, el segundo polipéptido es una cadena H

- que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;
- (m) un anticuerpo biespecífico (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 28;
- (n) un anticuerpo biespecífico (Q458-z106/J346-z107/L408-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 34;
- (o) un anticuerpo biespecífico (Q460-z121/J327-z119/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;
- (p) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J327-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;
- (q) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J327-z107/L377-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31;
- (r) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J346-z107/L248-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 28;
- (s) un anticuerpo biespecífico (Q499-z121/J327-z119/L404-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 32;
- (t) un anticuerpo biespecífico (Q499-z121/J339-z119/L377-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31; y
- (u) un anticuerpo biespecífico (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 171;
- [17] un ácido nucleico que codifica la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15] o el anticuerpo biespecífico de [16];
- [18] un vector insertado con el ácido nucleico de [17];
- [19] una célula que comprende el ácido nucleico de [17] o el vector de [18];
- [20] un método para producir la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15] o el anticuerpo biespecífico de [16] mediante el cultivo de la célula de [19];
- [21] una composición farmacéutica que comprende la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15] o el anticuerpo biespecífico de [16] y un vehículo farmacéuticamente aceptable;
- [22] la composición de [21], que es una composición farmacéutica usada para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia;
- [23] la composición de [22], en donde la hemorragia, la enfermedad que acompaña a la hemorragia o la enfermedad provocada por la hemorragia es una enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o del factor VIII activado de coagulación sanguínea;
- [24] la composición de [23], en donde la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la hemofilia A;
- [25] la composición de [23], en donde la enfermedad que desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es una enfermedad que presenta la aparición de un inhibidor contra el factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea;
- [26] la composición de [23], en donde la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la hemofilia adquirida;
- [27] la composición de [23], en donde la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la

enfermedad de von Willebrand;

[28] un método para prevenir y/o tratar la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia, que comprende la etapa de administrar la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15] o el anticuerpo biespecífico de [16], o la composición de una cualquiera de [21] a [27]; y

[29] un kit para su uso en el método de prevención y/o tratamiento de [28], que comprende al menos la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15] o el anticuerpo biespecífico de [16] o la composición de una cualquiera de [21] a [27].

Además, la presente invención se refiere a:

[30] el uso de la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15], el anticuerpo biespecífico de [16] o la composición de una cualquiera de [21] a [27] en la fabricación de un agente para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia; y

[31] la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de [1] a [15], el anticuerpo biespecífico de [16] o la composición de una cualquiera de [21] a [27] para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia.

La presente invención también se refiere a anticuerpos biespecíficos que sustituyen de manera funcional al F.VIII, un cofactor que mejora las reacciones enzimáticas y composiciones farmacéuticas que comprenden el anticuerpo como un principio activo, y de manera más específica se refiere a:

[32] un anticuerpo biespecífico que sustituye de manera funcional al factor VIII de coagulación sanguínea, que comprende un primer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea y un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce el factor X de coagulación sanguínea, en donde el anticuerpo biespecífico es cualquiera de los siguientes (a) a (u):

(a) un anticuerpo biespecífico (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(b) un anticuerpo biespecífico (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(c) un anticuerpo biespecífico (Q31-z7/J326-z107/L2-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 8;

(d) un anticuerpo biespecífico (Q64-z55/J344-z107/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(e) un anticuerpo biespecífico (Q64-z7/J326-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(f) un anticuerpo biespecífico (Q64-z7/J344-z107/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(g) un anticuerpo biespecífico (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(h) un anticuerpo biespecífico (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(i) un anticuerpo biespecífico (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(j) un anticuerpo biespecífico (Q354-z106/J259-z107/L324-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, el segundo polipéptido es una cadena H

que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 29;

(k) un anticuerpo biespecífico (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(l) un anticuerpo biespecífico (Q360-z118/1300-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(m) un anticuerpo biespecífico (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 28;

(n) un anticuerpo biespecífico (Q458-z106/J346-z107/L408-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 34;

(o) un anticuerpo biespecífico (Q460-z121/J327-z119/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(p) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/1327-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(q) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J327-z107/L377-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31;

(r) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/B46-z107/L248-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 28;

(s) un anticuerpo biespecífico (Q499-z121/J327-z119/L404-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 32;

(t) un anticuerpo biespecífico (Q499-z121/J339-z119/L377-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31; y

(u) un anticuerpo biespecífico (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 171;

[33] un ácido nucleico que codifica el anticuerpo biespecífico de [32];

[34] un vector insertado con el ácido nucleico de [33];

[35] una célula que comprende el ácido nucleico de [33] o el vector de [34];

[36] un método para producir el anticuerpo biespecífico de [32] cultivando la célula de [35];

[37] una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo biespecífico de [32] y un vehículo farmacéuticamente aceptable;

[38] la composición de [37], que es una composición farmacéutica usada para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia;

[39] la composición de [38], en donde la hemorragia, la enfermedad que acompaña a la hemorragia o la enfermedad provocada por la hemorragia es una enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o del factor VIII activado de coagulación sanguínea;

[40] la composición de [39], en donde la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la hemofilia A;

[41] la composición de [39], en donde la enfermedad que desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es una enfermedad que presenta la aparición de un inhibidor contra el factor VIII de coagulación

sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea;

[42] la composición de [39], en donde la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la hemofilia adquirida;

[43] la composición de [39], en donde la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la enfermedad de von Willebrand;

[44] un método para prevenir y/o tratar la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia, que comprende la etapa de administrar el anticuerpo biespecífico de [32] o la composición de una cualquiera de [37] a [43];

[45] un kit para su uso en el método de prevención y/o tratamiento de [44], que comprende el anticuerpo biespecífico de [32] o la composición de una cualquiera de [37] a [43];

[46] el uso del anticuerpo biespecífico de [32] o la composición de una cualquiera de [37] a [43] en la fabricación de un agente para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia; y

[47] el anticuerpo biespecífico de [32] o la composición de una cualquiera de [37] a [43] para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia.

[Efectos de la invención]

La presente invención proporciona anticuerpos que reconocen tanto una enzima como su sustrato, que son moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que tienen una elevada actividad de sustitución del F.VIII de manera funcional. Además, la presente invención proporciona anticuerpos que reconocen tanto una enzima como su sustrato, que son moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que tienen una elevada actividad de sustitución del F.VIII de manera funcional y una baja acción inhibitoria de F.Xasa. Dado que generalmente se cree que anticuerpos humanizados tienen una alta estabilidad en la sangre y baja inmunogenicidad, los anticuerpos multiespecíficos de la presente invención pueden ser muy prometedores como fármacos.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 describe la acción inhibitoria de F.Xasa.

(a) F.VIIIa forma un complejo con F.IXa (F.Xasa) y activa el F.X.

(b) Un anticuerpo biespecífico se une a F.IXa y F.X y activa a F.X.

(c) Tanto F.VIIIa como el anticuerpo biespecífico activan F.X sin competencia.

(d) La unión del anticuerpo biespecífico a F.IXa y/o F.X inhibe la formación del complejo formado entre F.Xasa y F.X.

(e) La unión del anticuerpo biespecífico a F.IXa y/o F.X inhibe la actividad de F.Xasa.

La Fig. 2 describe la detección. Se produjeron aproximadamente 200 tipos de genes para anticuerpos contra el F.IXa humano y el F.X humano, y se incorporaron en vectores de expresión en células animales. Se expresaron de manera transitoria 40.000 anticuerpos biespecíficos o más como una combinación de un anticuerpo anti-F.IXa y un anticuerpo anti-F.X. Se evaluó la actividad que promueve la generación de F.Xa y la acción inhibitoria de F.Xasa para anticuerpos biespecíficos que tienen una elevada actividad que promueve la generación de F.Xa y una baja acción inhibitoria de F.Xasa. Además, sustituyendo aminoácidos cuando fuese necesario, se produjeron anticuerpos prototipo.

La Fig. 3 muestra las actividades que promueven la generación de F.Xa de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k y Q64-z55/J344-z107/L45-k. Las concentraciones de las soluciones de anticuerpos fueron 300, 30 y 3 µg/ml (las concentraciones tras mezclar el factor IXa humano, Novact (marca registrada) M, factor X humano, y la solución de anticuerpo fue 100, 10 y 1 µg/ml), la reacción enzimática y el desarrollo del color se realizaron durante diez minutos y 50 minutos, respectivamente. Como resultado, estos anticuerpos demostraron una mayor actividad que promueve la generación de F.Xa en comparación con el hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ descrito en el documento WO 2006/109592.

La Fig. 4 muestra la actividad que promueve la generación de F.Xa de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, anticuerpos prototipo, y anticuerpos modificados con sustituciones de aminoácidos. Las concentraciones de las soluciones de anticuerpos fueron 300, 30 y 3 µg/ml (las concentraciones tras mezclar el factor IXa humano, Novact (marca registrada) M, factor X humano, y la solución de anticuerpo fue 100, 10 y 1 µg/ml), la reacción enzimática y el desarrollo del color se realizaron durante dos minutos y 20 minutos, respectivamente. Como resultado, estos anticuerpos modificados presentaron una mayor actividad que promueve la generación de F.Xa en comparación con los anticuerpos prototipo.

La Fig. 5 muestra la acción inhibitoria de F.Xasa de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, anticuerpos prototipo, y anticuerpos modificados con sustituciones de aminoácidos.

La figura muestra los efectos de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k, Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k,

Q64-z7/J344-z107/L406-k, Q64-z7/J326-z107/L334-k, Q153-G4k/J142-G4h/L180-k, Q405-G4k/J232-G4h/L248-k, Q360-G4k/J232-G4h/L406-k, Q153-G4k/J232-G4h/L406-k, Q458-z106/J346-z107/L408-k, Q360-z118/J300-z107/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L377-k, Q499-z121/J327-z119/L404-k, Q499-z121/J339-z119/L377-k, Q499-z118/J346-z107/L248-k, Q354-z106/J259-z107/L324-k, Q460-z121/J327-z119/L334-k y Q499-z118/J327-z107/L334-k sobre la activación de F.X mediante F.IXa en presencia de F.VIIIa. Las acciones inhibitoras de F.Xasa de los anticuerpos se indican como el valor obtenido restando la absorbancia de la solución de la reacción sin anticuerpos de la absorbancia de la solución de la reacción suplementada con anticuerpos. Las concentraciones de las soluciones de anticuerpos fueron 300 y 30 µg/ml (las concentraciones tras mezclar el factor IXa humano, F.VIIIa, factor X humano, y la solución de anticuerpo fue 100 y 10 µg/ml), la reacción enzimática y el desarrollo del color se realizaron durante seis minutos y 14 minutos, respectivamente. Cuanto más positivo es el valor de acción inhibitora de F.Xasa presentado sobre el eje horizontal, más débil es la acción inhibitora de F.Xasa. Como resultado, el hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ descrito en el documento WO 2006/109592 presentó una fuerte acción inhibitora de F.Xasa. Todos los anticuerpos de la presente invención presentaron una acción inhibitora de F.Xasa más débil en comparación con hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, o no presentaron acción inhibitora.

La Fig. 6A muestra las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos prototipo y los anticuerpos modificados con sustituciones de aminoácidos. Cuando el nombre de la secuencia no se indica en la columna de Ref, se menciona la secuencia de región variable de la columna de Nombre. Se muestra un "-(guión)" donde está ausente un aminoácido en el número mediante numeración de Kabat. Se muestra un "(punto)" donde el aminoácido es el mismo cuando se compara la región variable de la columna de Nombre y de la columna de Ref, y se muestra el aminoácido de la región variable de la columna de Nombre donde los aminoácidos son diferentes. Los aminoácidos de los que se ha descubierto que son importantes para potenciar la actividad que promueve la generación de F.Xa se indicaron recuadrándolos.

La Fig. 6B es una continuación de la Fig. 6A.

La Fig. 6C es una continuación de la Fig. 6B.

La Fig. 6D es una continuación de la Fig. 6C.

Modo para llevar a cabo la invención

Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas descritas en el presente documento comprende un primer sitio de unión a antígeno y un segundo sitio de unión a antígeno que se puede unir de manera específica a al menos dos tipos diferentes de antígenos. Aunque el primer sitio de unión a antígeno y el segundo sitio de unión a antígeno no están particularmente limitados, siempre que tengan una actividad para unirse a F.IX y/o a F.IXa y F.X, respectivamente, los ejemplos incluyen sitios necesarios para la unión con antígenos, tales como anticuerpos, moléculas de armazón (moléculas de tipo anticuerpo) o péptidos o fragmentos que contienen tales sitios. Las moléculas de armazón son moléculas que presentan su función uniéndose a moléculas diana, y se puede usar cualquier polipéptido siempre que sean polipéptidos estables de manera conformacional que se pueden unir a al menos un antígeno diana. Los ejemplos de tales polipéptidos incluyen regiones variables de anticuerpos, fibronectina (WO 2002/032925), dominio de proteína A (WO 1995/001937), dominio de receptor de LDL A (WO 2004/044011, WO 2005/040229), anquirina (WO 2002/020565), y similares, y también moléculas descritas en documentos por Nygren et al. (Current Opinion in Structural Biology, 7: 463-469 (1997); y Journal of Immunol Methods, 290: 3-28 (2004)), Binz et al. (Nature Biotech 23: 1257-1266 (2005)), y Hosse et al. (Protein Science 15: 14-27(2006)). Además, tal como se menciona en Curr Opin Mol Ther. agosto de 2010; 12(4): 487-95 y Drugs. 2008; 68(7): 901-12, se pueden usar moléculas de péptido que se pueden unir a antígenos diana.

En el presente documento, las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas no se limitan en particular siempre que sean moléculas que se pueden unir a al menos dos tipos diferentes de antígenos, pero los ejemplos incluyen polipéptidos que contienen los sitios de unión a antígeno mencionados anteriormente, tales como anticuerpos y moléculas de armazón, así como sus fragmentos y aptámeros que comprenden moléculas de ácido nucleico y péptidos, y pueden ser moléculas únicas o multímeros de los mismos. Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas preferidas incluyen anticuerpos multiespecíficos que se pueden unir de manera específica a al menos dos antígenos diferentes. Los ejemplos particularmente preferidos de anticuerpos que tienen una actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII de la presente invención incluyen anticuerpos biespecíficos (BsAb) que se pueden unir de manera específica a dos antígenos diferentes (también se pueden llamar anticuerpos específicos duales).

En la presente invención, la expresión "cadena L comúnmente compartida" se refiere a una cadena L que se puede enlazar con dos o más cadenas H diferentes, y presenta capacidad de unión a cada antígeno. En el presente documento, la expresión "diferente(s) cadena(s) H" preferentemente se refiere a cadenas H de anticuerpos frente a diferentes antígenos, pero no se limita a las mismas, y también se refiere a cadenas H cuyas secuencias de aminoácidos son diferentes entre sí. La cadena L comúnmente compartida se puede obtener, por ejemplo, de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2006/109592.

Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas de la presente invención (preferentemente anticuerpos biespecíficos) son anticuerpos que tienen especificidad para dos o más antígenos diferentes, o moléculas que comprenden fragmentos de tales anticuerpos. Los anticuerpos de la presente invención no están particularmente

limitados, pero son preferentemente anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales usados en la presente invención incluyen no solo anticuerpos monoclonales que derivan de animales tales como seres humanos, ratones, ratas, hámsteres, conejos, ovejas, camellos y monos, sino que también incluyen anticuerpos recombinantes modificados genéticamente de manera artificial tales como anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos biespecíficos.

Además, las cadenas L de un anticuerpo que llegará a ser una molécula de unión a antígeno multiespecífica de la presente invención pueden ser diferentes, pero preferentemente tienen cadenas L comúnmente compartidas.

Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas de la presente invención son preferentemente anticuerpos recombinantes producidos usando técnicas de recombinación genética (véase, por ejemplo, Borrebaeck CAK y Larrick JW, THERAPEUTIC MONOCLONAL ANTIBODIES, publicado en el Reino Unido por MACMILLAN PUBLISHERS LTD, 1990). Los anticuerpos recombinantes se pueden obtener clonando los ADN que codifican anticuerpos de hibridomas o células productoras de anticuerpos, tales como linfocitos sensibilizados, que producen anticuerpos, insertándolos en vectores adecuados y después, introduciéndolos en hospedadores (células hospedadoras) para producir los anticuerpos.

Además, los anticuerpos de la presente invención pueden incluir no solo anticuerpos completos, sino también fragmentos de anticuerpos y anticuerpos de bajo peso molecular (minicuerpos) y anticuerpos modificados.

Por ejemplo, los fragmentos de anticuerpo o minicuerpos incluyen moléculas de diacuerpos (Dbs), anticuerpos lineales y anticuerpos de cadena única (en lo sucesivo, en el presente documento, también denominados como scFvs). En el presente documento, un fragmento "Fv" se define como el fragmento de anticuerpo más pequeño que comprende un sitio de reconocimiento de antígeno completo y un sitio de unión.

Un fragmento "Fv" es un dímero (dímero VH-VL) en el que una región variable de la cadena H (VH) y una región variable de la cadena L (VL) están estrechamente unidas mediante unión no covalente. Las tres regiones determinantes de complementariedad (CDR) de cada una de las regiones variables interaccionan entre sí para formar un sitio de unión a antígeno sobre la superficie del dímero VH-VL. Seis CDR confieren el sitio de unión a antígeno para un anticuerpo. Sin embargo, una región variable (o la mitad del Fv que comprende solo tres CDR específicas para un antígeno) solo puede reconocer y unirse a un antígeno, aunque su afinidad es menor que la del sitio de unión completo.

Un fragmento Fab (también denominado F(ab)) comprende adicionalmente una región constante de cadena L y una región constante de cadena H (CH1). Un fragmento Fab' se diferencia de un fragmento Fab en que adicionalmente comprende varios restos que derivan del extremo carboxilo terminal de la región CH1 de la cadena H, que comprende una o más cisteínas de la región bisagra del anticuerpo. Fab'-SH se refiere a un Fab' en el que uno o más restos de cisteína de su región constante comprenden un grupo tiol libre. Un fragmento F(ab') se produce mediante escisión de puentes disulfuro entre los restos de cisteína en la región bisagra de F(ab')₂ digerido por pepsina. Otros fragmentos de anticuerpo unidos químicamente también son conocidos por los expertos en la materia.

Los diacuerpos son minicuerpos bivalentes construidos por fusión génica (Holliger, P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993); EP 404.097; WO 93/11161). Los diacuerpos son dímeros que consisten en dos cadenas de polipéptidos, en las que cada cadena de polipéptido comprende una región variable de la cadena L (VL) y una región variable de la cadena H (VH) enlazadas con un enlazador lo suficientemente corto como para evitar la asociación de estos dos dominios en la misma cadena, por ejemplo, un enlazador de preferentemente 2 a 12 aminoácidos, más preferentemente de 3 a 10 aminoácidos, particularmente de aproximadamente 5 aminoácidos. La cadena de polipéptido forma un dímero dado que el enlazador entre la VL y la VL codificado en el mismo polipéptido es muy corto como para formar un único fragmento de región variable de cadena única. Por lo tanto, los diacuerpos comprenden dos sitios de unión a antígeno.

Un anticuerpo de cadena única o un fragmento de anticuerpo scFv comprende las regiones VH y VL de un anticuerpo, y estas regiones existen en una única cadena de polipéptido. En general, un polipéptido Fv comprende adicionalmente un enlazador de polipéptido entre las regiones VH y VL, y esto permite que un scFv forme una estructura necesaria para la unión a antígeno (para una revisión de los scFv, véase Pluckthun "The Pharmacology of Monoclonal Antibodies" Vol. 113 (Rosenburg y Moore ed. (Springer Verlag, Nueva York) pp.269-315, 1994). En el contexto de la presente invención, los enlazadores no se limitan en particular, siempre que no inhiban la expresión de las regiones variables del anticuerpo unidas a sus extremos.

Los anticuerpos biespecíficos de tipo IgG se pueden secretar a partir de hibridomas híbridos (cuadromas) producidos mediante la fusión de dos tipos de hibridomas que producen anticuerpos IgG (Milstein C et al. Nature 1983, 305: 537-540). También se pueden secretar cogiendo los genes de la cadena L y de la cadena H que constituyen los dos tipos de IgG de interés, un total de cuatro tipos de genes, e introduciéndolos en células para coexpresar los genes.

En este caso, introduciendo sustituciones de aminoácidos adecuadas a las regiones de CH3 de las cadenas H, las

IgG que tienen una combinación heterogénea de cadenas H se pueden secretar de manera preferente (Ridgway JB et al. *Protein Engineering* 1996, 9: 617-621; Merchant AM et al. *Nature Biotechnology* 1998, 16: 677-681; WO 2006/106905; Davis JH et al. *Protein Eng Des Sel.* 2010, 4: 195-202).

5 En relación con las cadenas L, dado que la diversidad de las regiones variables de la cadena L es menor que la de las regiones variables de la cadena H, se pueden obtener cadenas L comúnmente compartidas que pueden conferir capacidad de unión a ambas cadenas H. Los anticuerpos de la presente invención comprenden cadenas L comúnmente compartidas. Las IgG biespecíficas se pueden expresar de manera eficaz introduciendo los genes de la cadena L comúnmente compartida y de ambas cadenas H en las células.

10 Los anticuerpos biespecíficos se pueden producir mediante reticulación química de Fab's. Los $F(ab')_2$ biespecíficos se pueden producir, por ejemplo, preparando Fab' a partir de un anticuerpo, usándolo para producir un Fab' maleimidizado con orto-fenilenedimaleimida (o-PDM) y después, haciendo reaccionar esto con Fab' preparado a partir de otro anticuerpo para reticular los Fab' que derivan de diferentes anticuerpos (Keler T et al. *Cancer Research* 1997, 57: 4008-4014). El método de enlazar químicamente un derivado de ácido Fab'-tionitrobenzoico (TNB) y un fragmento de anticuerpo tal como Fab'-tiol (SH) también se conoce (Brennan M et al. *Science* 1985, 229: 81-83).

15 En lugar de una reticulación química, también se puede usar una cremallera de leucina que deriva de Fos y Jun. La formación preferencial de heterodímeros por Fos y Jun se utiliza, incluso aunque también formen homodímeros. Se expresa y se prepara el Fab' al que se le agrega la cremallera de leucina de Fos y otro Fab' al que se le agrega la cremallera de leucina de Jun. El Fab'-Fos y el Fab'-Jun monoméricos reducidos en condiciones suaves se mezclan y se hacen reaccionar para formar $F(ab')_2$ biespecíficos (Kostelny SA et al. *J. of Immunology*, 1992, 148: 1547-53). Este método se puede aplicar no solo a los Fab' sino también a los scFv, a los Fv y similares.

20 Además, los anticuerpos biespecíficos que incluyen $sc(Fv)_2$ tales como IgG-scFv (*Protein Eng Des Sel.* abril de 2010; 23(4): 221-8) y BiTE (*Drug Discov Today.* 15 de septiembre de 2005; 10(18): 1237-44.), DVD-Ig (*Nat Biotechnol.* noviembre de 2007; 25(11): 1290-7. Epub de 14 de octubre de 2007.; y MAbs. julio de 2009; 1(4): 339-47. Epub de 10 de julio de 2009) y también otros (*IDrugs* 2010, 13: 698-700) que incluyen anticuerpos dos en uno (*Science.* 20 de marzo de 2009; 323(5921): 1610-4; e *Immunotherapy.* septiembre de 2009; 1(5): 749-51.), Tri-Fab, scFv en tándem y diacuerpos se conocen (MAbs. noviembre de 2009; 1(6): 539-547). Además, incluso cuando se usan formas moleculares tales como scFv-Fc y proteína de andamiaje-Fc, los anticuerpos biespecíficos se pueden producir de manera eficaz secretando preferentemente una combinación heteróloga de los Fc (Ridgway JB et al., *Protein Engineering* 1996, 9: 617-621; Merchant AM et al. *Nature Biotechnology* 1998, 16: 677-681; WO 2006/106905; y Davis JH et al., *Protein Eng Des Sel.* 2010,4: 195-202.).

25 También se puede producir un anticuerpo biespecífico usando un diacuerpo. Un diacuerpo biespecífico es un heterodímero de dos fragmentos scFv sobrecruzados. Más específicamente, se produce formando un heterodímero que usa VH(A)-VL(B) y VH(B)-VL(A) preparado uniendo las VH y VL que derivan de dos tipos de anticuerpos, A y B, usando un enlazador relativamente corto de aproximadamente 5 restos (Holliger P et al. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* 1993, 90: 6444-6448).

30 La estructura deseada se puede lograr uniendo los dos scFv con un enlazador flexible y relativamente largo que comprende aproximadamente 15 restos (diacuerpo de cadena única: Kipriyanov SM et al. *J. of Molecular Biology.* 1999, 293: 41-56), y llevando a cabo las sustituciones de aminoácidos apropiadas (mutaciones de pomos en agujeros: Zhu Z et al. *Protein Science.* 1997, 6: 781-788; diseño genético de la interfase de VH/VL: Igawa T et al. *Protein Eng Des Sel.* 2010, 8: 667-77).

35 Un $sc(Fv)_2$ que se puede producir uniendo dos tipos de scFv con un enlazador flexible y relativamente largo, que comprende aproximadamente 15 restos, también puede ser un anticuerpo biespecífico (Mallender WD et al. *J. of Biological Chemistry*, 1994, 269: 199-206).

40 Los ejemplos de anticuerpos modificados incluyen anticuerpos unidos a diversas moléculas, tales como polietilenglicol (PEG). Los anticuerpos de la presente invención incluyen tales anticuerpos modificados. En el contexto de la presente invención, la sustancia a la que se unen los anticuerpos modificados no está limitada. Tales anticuerpos modificados pueden obtenerse modificando químicamente anticuerpos obtenidos. Tales métodos están bien establecidos en la materia.

45 Los anticuerpos de la presente invención incluyen anticuerpos humanos, anticuerpos de ratón, anticuerpos de rata o similares, y sus orígenes no están limitados. También pueden ser anticuerpos modificados genéticamente, tales como anticuerpos quiméricos o humanizados.

50 Los métodos para obtener anticuerpos humanos se conocen en la materia. Por ejemplo, los animales transgénicos que llevan el repertorio completo de genes de anticuerpos humanos se pueden inmunizar con los antígenos deseados para obtener los anticuerpos humanos deseados (véase las solicitudes de patente internacional WO 93/12227, WO 92/03918, WO 94/02602, WO 94/25585, WO 96/34096 y WO 96/33735).

Los anticuerpos modificados genéticamente también se pueden producir usando métodos conocidos. Específicamente, por ejemplo, los anticuerpos quiméricos pueden comprender regiones variables de cadena H y de cadena L de un anticuerpo de animal inmunizado, y las regiones constantes de cadena H y de cadena L de un anticuerpo humano. Los anticuerpos quiméricos se pueden obtener enlazando los ADN que codifican las regiones variables del anticuerpo que proviene del animal inmunizado, con los ADN que codifican las regiones constantes de un anticuerpo humano, insertando esto en un vector de expresión y después introduciéndolo en células hospedadoras para producir los anticuerpos.

Los anticuerpos humanizados son anticuerpos modificados, a menudo denominados anticuerpos humanos "reformados". Un anticuerpo humanizado se construye transfiriendo las CDR de un anticuerpo que proviene de un animal inmunizado con las regiones determinantes de complementariedad de un anticuerpo humano. Se conocen técnicas convencionales de recombinación genética para tales fines (véase la Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º EP 239400; la Publicación Internacional N.º WO 96/02576; Sato K et al., Cancer Research 1993, 53: 851-856; la Publicación Internacional N.º WO 99/51743).

Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas de la presente invención son aquellas que reconocen el F.IX y/o el F.IXa y el F.X, y sustituyen de manera funcional a la función de cofactor del F.VIII, y se caracterizan por que las moléculas tienen una mayor actividad que promueve la generación de F.Xa en comparación con hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ (descrito en el documento WO 2006/109592) que se conoce como un anticuerpo biespecífico que sustituye de manera funcional al F.VIII. Además, los anticuerpos de la presente invención normalmente tienen una estructura que comprende una región variable de un anticuerpo anti-F.IXa y una región variable de un anticuerpo anti-F.X.

Más específicamente, la presente invención proporciona una molécula de unión a antígeno multiespecífica que sustituye de manera funcional al F.VIII, que comprende un primer sitio de unión a antígeno que reconoce al F.IX y/o al F.IXa y un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce al F.X, en donde la función que sustituye a la función del F.VIII está provocada por una mayor actividad que promueve la generación de F.Xa en comparación con la actividad del anticuerpo biespecífico (hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ) que comprende las cadenas H que consisten en las SEQ ID NO: 165 y 166 y una cadena L comúnmente compartida que consiste en la SEQ ID NO: 167.

Una molécula de unión a antígeno multiespecífica de la presente invención comprende un primer polipéptido y un tercer polipéptido que comprenden un sitio de unión a antígeno que reconoce F.IX y/o F.IXa, y un segundo polipéptido y un cuarto polipéptido que comprenden un sitio de unión a antígeno que reconoce F.X. El primer polipéptido y el tercer polipéptido, y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido incluyen cada uno el sitio de unión a antígeno de la cadena H del anticuerpo y el sitio de unión a antígeno de la cadena L del anticuerpo.

Por ejemplo, en una molécula de unión a antígeno multiespecífica de la presente invención, el primer polipéptido y el tercer polipéptido incluyen un sitio de unión a antígeno de una cadena H y de una cadena L de un anticuerpo contra F.IX o F.IXa, respectivamente; y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido comprenden el sitio de unión a antígeno de una cadena H y de una cadena L de un anticuerpo contra F.X, respectivamente.

En este momento, los sitios de unión a antígeno de la cadena L de anticuerpo incluida en el primer polipéptido y en el tercer polipéptido, y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido pueden ser cadenas L comúnmente compartidas.

Un polipéptido que comprende un sitio de unión a antígeno de una cadena L de anticuerpo en la presente invención es preferentemente un polipéptido que comprende todas o una parte de la secuencia de la cadena L del anticuerpo que se une a F.IX, F.IXa y/o F.X.

Las realizaciones preferidas del sitio de unión a antígeno del primer polipéptido de un anticuerpo de la presente invención incluyen de manera específica sitios de unión a antígeno que comprenden las secuencias de aminoácidos de:

- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q1 (SEQ ID NO: 75, 76 y 77, respectivamente);
- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q31 (SEQ ID NO: 78, 79 y 80, respectivamente);
- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q64 (SEQ ID NO: 81, 82 y 83 respectivamente);
- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q85 (SEQ ID NO: 84, 85 y 86, respectivamente);
- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q153 (SEQ ID NO: 87, 88 y 89, respectivamente);
- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q354 (SEQ ID NO: 90, 91 y 92, respectivamente);
- cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q360 (SEQ ID NO: 93, 94 y 95,

respectivamente);

cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q405 (SEQ ID NO: 96, 97 y 98, respectivamente);

cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q458 (SEQ ID NO: 99, 100 y 101, respectivamente);

cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q460 (SEQ ID NO: 102, 103 y 104, respectivamente); y

cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de Q499 (SEQ ID NO: 105, 106 y 107, respectivamente) mencionadas en los ejemplos descritos a continuación, o los sitios de unión a antígeno que son funcionalmente equivalentes a las mismas.

Las realizaciones preferidas del sitio de unión a antígeno de un segundo polipéptido incluyen de manera específica, por ejemplo, sitios de unión a antígeno que comprenden las secuencias de aminoácidos de: cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J232 (SEQ ID NO: 108, 109 y 110, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J259 (SEQ ID NO: 111, 112 y 113, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J268 (SEQ ID NO: 114, 115 y 116, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J300 (SEQ ID NO: 117, 118 y 119, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J321 (SEQ ID NO: 120, 121 y 122, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J326 (SEQ ID NO: 123, 124 y 125, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J327 (SEQ ID NO: 126, 127 y 128, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J339 (SEQ ID NO: 129, 130 y 131, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J344 (SEQ ID NO: 132, 133 y 134, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J346 (SEQ ID NO: 135, 136 y 137, respectivamente); y cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena H de J142 (SEQ ID NO: 174, 175 y 176, respectivamente) mencionadas en los ejemplos descritos a continuación, o los sitios de unión a antígeno que son funcionalmente equivalentes a las mismas.

Más específicamente, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo, y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de la cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo:

(a1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 75, 76 y 77 (CDR de la cadena H de Q1), respectivamente;

(a2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 (CDR de la cadena H de Q31), respectivamente;

(a3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 81, 82 y 83 (CDR de la cadena H de Q64), respectivamente;

(a4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 84, 85 y 86 (CDR de la cadena H de Q85), respectivamente;

(a5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 87, 88 y 89 (CDR de la cadena H de Q153), respectivamente;

(a6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 90, 91 y 92 (CDR de la cadena H de Q354), respectivamente;

(a7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 93, 94 y 95 (CDR de la cadena H de Q360), respectivamente;

(a8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 96, 97 y 98 (CDR de la cadena H de Q405), respectivamente;

(a9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 99, 100 y 101 (CDR de la cadena H de Q458), respectivamente;

(a10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 102, 103 y 104 (CDR de la cadena H de Q460), respectivamente;

(a11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 105, 106 y 107 (CDR de la cadena H de Q499), respectivamente;

(b1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 108, 109 y 110 (CDR de la cadena H de J232), respectivamente;

(b2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 111, 112 y 113 (CDR de la cadena H de J259), respectivamente;

(b3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 114, 115 y 116 (CDR de la cadena H de J268), respectivamente;

(b4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 117, 118 y 119 (CDR de la cadena H de J300), respectivamente;

(b5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una

cadena H de las SEQ ID NO: 120, 121 y 122 (CDR de la cadena H de J321), respectivamente;
 (b6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la
 cadena H de las SEQ ID NO: 123, 124 y 125 (CDR de la cadena H de J326), respectivamente;
 (b7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 5 cadena H de las SEQ ID NO: 126, 127 y 128 (CDR de la cadena H de J327), respectivamente;
 (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 129, 130 y 131 (CDR de la cadena H de J339), respectivamente;
 (b9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 10 cadena H de las SEQ ID NO: 132, 133 y 134 (CDR de la cadena H de J344), respectivamente;
 (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 135, 136 y 137 (CDR de la cadena H de J346), respectivamente; y
 (b11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una
 cadena H de las SEQ ID NO: 174, 175 y 176 (CDR de la cadena H de J142), respectivamente.

15 Las realizaciones preferidas del sitio de unión a antígeno del tercer y cuarto polipéptidos incluyen específicamente,
 por ejemplo, sitios de unión a antígeno que comprenden las secuencias de aminoácidos de: cada una de las
 secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L2 (SEQ ID NO: 138, 139 y 140, respectivamente); cada una de
 las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L45 (SEQ ID NO: 141, 142 y 143, respectivamente); cada una
 20 de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L248 (SEQ ID NO: 144, 145 y 146, respectivamente); cada
 una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L324 (SEQ ID NO: 147, 148 y 149, respectivamente);
 cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L334 (SEQ ID NO: 150, 151 y 152,
 respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L377 (SEQ ID NO: 153, 154 y
 155, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L404 (SEQ ID NO: 156,
 157 y 158, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L406 (SEQ ID NO:
 25 159, 160 y 161, respectivamente); cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L408 (SEQ ID
 NO: 162, 163 y 164, respectivamente); y cada una de las secuencias de las CDR1, 2 y 3 de la cadena L de L180
 (SEQ ID NO: 177, 178 y 179, respectivamente) mencionadas en los ejemplos descritos a continuación, o los sitios de
 unión a antígeno que son funcionalmente equivalentes a las mismas.

30 Más específicamente, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde
 los sitios de unión a antígeno incluidos en el tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de
 unión a antígeno que comprende las CDR de cadena L que consisten en una cualquiera de las secuencias de
 aminoácidos seleccionadas de los siguientes (c1) a (c10), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente
 al mismo:

35 (c1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 138, 139 y 140 (CDR de la cadena L de L2), respectivamente;
 (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 40 cadena L de las SEQ ID NO: 141, 142 y 143 (CDR de la cadena L de L45), respectivamente;
 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 144, 145 y 146 (CDR de la cadena L de L248), respectivamente;
 (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 147, 148 y 149 (CDR de la cadena L de L324), respectivamente;
 45 (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 150, 151 y 152 (CDR de la cadena L de L334), respectivamente;
 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 153, 154 y 155 (CDR de la cadena L de L377), respectivamente;
 (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 50 cadena L de las SEQ ID NO: 156, 157 y 158 (CDR de la cadena L de L404), respectivamente;
 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 159, 160 y 161 (CDR de la cadena L de L406), respectivamente;
 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 55 cadena L de las SEQ ID NO: 137, 138 y 139 (CDR de la cadena L de L408), respectivamente; y
 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una
 cadena L de las SEQ ID NO: 177, 178 y 179 (CDR de la cadena L de L180), respectivamente.

Las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena H de Q1, Q31, Q64, Q85, Q153, Q354,
 Q360, Q405, Q458, Q460 y Q499 de la presente invención se indican con las siguientes SEQ ID NO,
 respectivamente.

60 Q1: SEQ ID NO: 35
 Q31: SEQ ID NO: 36
 Q64: SEQ ID NO: 37
 Q85: SEQ ID NO: 38
 65 Q153: SEQ ID NO: 39
 Q354: SEQ ID NO: 40

Q360: SEQ ID NO: 41
 Q405: SEQ ID NO: 42
 Q458: SEQ ID NO: 43
 Q460: SEQ ID NO: 44
 Q499: SEQ ID NO: 45

5

Las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena H de J232, J259, J268, J300, J321, J326, J327, J339, J344, J346 y J142 de la presente invención se indican con las siguientes SEQ ID NO, respectivamente.

10 J232: SEQ ID NO: 46
 J259: SEQ ID NO: 47
 J268: SEQ ID NO: 48
 J300: SEQ ID NO: 49
 15 J321: SEQ ID NO: 50
 J326: SEQ ID NO: 51
 J327: SEQ ID NO: 52
 J339: SEQ ID NO: 53
 J344: SEQ ID NO: 54
 J346: SEQ ID NO: 55
 20 J142: SEQ ID NO: 172

Más específicamente, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo, y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente al mismo:

30 (a1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 35 (región variable de cadena H de Q1);
 (a2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 36 (región variable de cadena H de Q31);
 35 (a3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 37 (región variable de cadena H de Q64);
 (a4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 38 (región variable de cadena H de Q85);
 (a5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 39 (región variable de cadena H de Q153);
 40 (a6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 40 (región variable de cadena H de Q354);
 (a7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 41 (región variable de cadena H de Q360);
 45 (a8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 42 (región variable de cadena H de Q405);
 (a9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 43 (región variable de cadena H de Q458);
 (a10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 44 (región variable de cadena H de Q460);
 50 (a11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 45 (región variable de cadena H de Q499);
 (b1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 46 (región variable de cadena H de J232);
 55 (b2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 47 (región variable de cadena H de J259);
 (b3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 48 (región variable de cadena H de J268);
 (b4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 49 (región variable de cadena H de J300);
 60 (b5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 50 (región variable de cadena H de J321);
 (b6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 51 (región variable de cadena H de J326);
 65 (b7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 52 (región variable de cadena H de J327);
 (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la

cadena H de SEQ ID NO: 53 (región variable de cadena H de J339);
 (b9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 54 (región variable de cadena H de J344);
 (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 5 cadena H de SEQ ID NO: 55 (región variable de cadena H de J346); y
 (b11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena H de SEQ ID NO: 172 (región variable de cadena H de J142).

Además, las secuencias de aminoácidos de las regiones variables de la cadena L de L2, L45, L248, L324, L334,
 10 L377, L404, L406, L408 y L180 de la presente invención se indican con las siguientes SEQ ID NO, respectivamente.

L2: SEQ ID NO: 56
 L45: SEQ ID NO: 57
 L248: SEQ ID NO: 58
 15 L324: SEQ ID NO: 59
 L334: SEQ ID NO: 60
 L377: SEQ ID NO: 61
 L404: SEQ ID NO: 62
 L406: SEQ ID NO: 63
 20 L408: SEQ ID NO: 64
 L180: SEQ ID NO: 173

Más específicamente, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde
 los sitios de unión a antígeno incluidos en el tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de
 25 unión a antígeno que comprende una región variable de cadena L que consiste en una cualquiera de las secuencias
 de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (c1) a (c10), o un sitio de unión a antígeno funcionalmente
 equivalente al mismo:

(c1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 30 cadena L de SEQ ID NO: 56 (región variable de cadena L de L2);
 (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 57 (región variable de cadena L de L45);
 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 58 (región variable de cadena L de L248);
 35 (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 59 (región variable de cadena L de L324);
 (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 60 (región variable de cadena L de L334);
 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 40 cadena L de SEQ ID NO: 61 (región variable de cadena L de L377);
 (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 62 (región variable de cadena L de L404);
 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 63 (región variable de cadena L de L406);
 45 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 64 (región variable de cadena L de L408); y
 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la
 cadena L de SEQ ID NO: 173 (región variable de cadena L de L180).

50 Las secuencias de aminoácidos de la CDR1 a la 3 y la FR1 a la 4 en cada una de las secuencias son tal como se
 describen en las Figs. 3A a D

Cuando se produce un anticuerpo de longitud completa usando las regiones variables desveladas en al presente
 invención, sin limitaciones particulares, se pueden usar regiones constantes bien conocidas por los expertos en la
 55 materia. Por ejemplo, las regiones constantes descritas en "Sequences of proteins of immunological interest", (1991),
 Departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos. Servicio de Salud Pública Institutos Nacionales
 de Salud, o "An efficient route to human bispecific IgG", (1998). Nature Biotechnology vol. 16, 677-681 se puede
 usar. Los ejemplos preferidos de las regiones constantes de anticuerpos de la presente invención incluyen las
 regiones constantes de los anticuerpos de IgG. Cuando se usa la región constante de un anticuerpo de IgG, su tipo
 60 no está limitado, y se puede usar una región constante de la subclase de IgG tal como IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

Además, se pueden introducir mutaciones de aminoácidos en la región constante de estas subclases de IgG. Las
 mutaciones de aminoácidos a introducir pueden ser, por ejemplo, aquellas que potencian o disminuyen la unión a los
 65 receptores de Fcγ (Proc Natl Acad Sci, Estados Unidos. 14 de marzo de 2006; 103(11): 4005-10; y MAbs. noviembre
 de 2009; 1(6): 572-9), o potencian o disminuyen la unión a FcRn (J Biol Chem. 2 de marzo de 2001; 276(9): 6591-
 604; Int Immunol. diciembre de 2006; 18(12): 1759-69; y J Biol Chem. 18 de agosto de 2006; 281(33): 23514-24),

pero no se limitan a las mismas. Se pueden asociar de manera heteróloga dos tipos de cadenas H para producir un anticuerpo biespecífico. La tecnología de mutaciones de pomos en agujeros (J Immunol Methods. 1 de febrero de 2001; 248(1-2): 7-15; y J Biol Chem. 2 de julio de 2010; 285(27): 20850-9), la tecnología de repulsión electrostática (documento WO 2006/106905), la tecnología de SEEDbody (Protein Eng Des Sel. abril de 2010; 23(4): 195-202) y similares se pueden usar para la asociación heteróloga de dos tipos de cadenas H a través de un dominio de CH3.

Además, los anticuerpos de la presente invención pueden ser aquellos con una cadena de azúcar modificada o deficiente. Los ejemplos de anticuerpos que tienen cadenas de azúcares modificadas incluyen los anticuerpos diseñados por glucosilación (tales como los del documento WO 99/54342), anticuerpos con cadenas de azúcares defucosiladas (documentos WO 00/61739, WO 02/31140, WO 2006/067847, WO 2006/067913, etc.), y anticuerpos que tienen una cadena de azúcar con GlcNAc bisecante (tales como los del documento WO 02/79255). Los ejemplos conocidos de métodos para producir anticuerpos de IgG deficientes en cadenas de azúcares incluyen el método de introducir una mutación a asparagina en la posición 297 en la numeración EU (J Clin Pharmacol. mayo de 2010; 50(5): 494-506), y el método de producir IgG usando *Escherichia coli* (J Immunol Methods. 1 de mayo de 2002; 263(1-2): 133-47; y J Biol Chem. 2 de julio de 2010; 285(27): 20850-9). Además, la heterogeneidad que acompaña a la delección de la lisina en C-terminal en IgG, y la heterogeneidad que acompaña el mal emparejamiento de los puentes disulfuro en la región de bisagra de IgG2 se pueden disminuir introduciendo delecciones/sustituciones de aminoácidos (documento WO 2009/041613).

La presente invención proporciona, por ejemplo, moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde el primer y segundo polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo, y el tercer y cuarto polipéptido comprende una región constante de cadena L de anticuerpo.

Además, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde el primer polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en los siguientes (d1) a (d6) o el grupo que consiste en los siguientes (d7) a (d9) y el segundo polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de un grupo diferente del primer polipéptido anteriormente mencionado:

- (d1) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 65 (G4k);
- (d2) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 66 (z7);
- (d3) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 67 (z55);
- (d4) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 68 (z106);
- (d5) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 69 (z118);
- (d6) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 70 (z121);
- (d7) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 71 (G4h);
- (d8) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 72 (z107); y
- (d9) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 73 (z119).

Además, la presente invención proporciona una molécula de unión a antígeno multiespecífica, en donde el tercer y el cuarto polipéptido comprende una región constante de cadena L de anticuerpo que consiste en la siguiente secuencia de aminoácidos de:

- (e) una región constante de cadena L de la SEQ ID NO: 74 (k).

En la presente invención, la frase "sustituye al F.VIII de manera funcional" significa que se reconocen F.IX y/o F.IXa y F.X, y se promueve la activación de F.X (se promueve la generación de F.Xa).

En la presente invención, La "actividad que promueve la generación de F.Xa" se puede confirmar evaluando las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas de la presente invención usando, por ejemplo, un sistema de medida que comprende F.Xla (enzima que activa el F.IX), F.IX, F.X, el sustrato sintético de F S-2222 (sustrato sintético de F.Xa) y fosfolípidos. Este sistema de medida muestra la correlación entre la gravedad de la enfermedad y los síntomas clínicos en los casos de hemofilia A (Rosen S, Andersson M, Blomba"ck M et al. Clinical applications of a chromogenic substrate method for determination of FVIII activity. Thromb Haemost 1985, 54: 811-23). Es decir, en el presente sistema de medida, se espera que las sustancias de ensayo que presentan una mayor actividad que promueve la generación de F.Xa presenten mejores efectos hemostáticos frente a los episodios de hemorragia en hemofilia A. Con estos resultados, si una molécula de unión a antígeno multiespecífica que tiene actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII es una molécula que tiene una mayor actividad que hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, puede producir una excelente actividad que promueve la coagulación de la sangre, y se pueden obtener excelentes efectos como un compuesto farmacéutico para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia. Para obtener excelentes efectos como el compuesto farmacéutico mencionado anteriormente, por ejemplo, la actividad que promueve la generación de F.Xa medida en las condiciones descritas en el [Ejemplo 2] no es menor que la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ, y en particular, la actividad es más preferentemente la misma que o no menos que la de Q153-G4k/J142-G4h/L180-k. En el presente documento, la "actividad que promueve la generación de F.Xa" es el

valor obtenido restando el cambio en la absorbancia tras 20 minutos en un disolvente del cambio en la absorbancia tras 20 minutos en una solución de anticuerpos.

5 Una realización preferida de la presente invención es un anticuerpo multiespecífico que sustituye de manera funcional al F.VIII, que reconoce al F.IX y/o al F.IXa, y F.X.

10 Los anticuerpos multiespecíficos de la presente invención mencionados anteriormente son preferentemente anticuerpos que comprenden las CDR de cadena H de anticuerpos anti-F.IX/F.IXa o CDR funcionalmente equivalentes a las mismas, y las CDR de cadena H de anticuerpos anti-F.X o CDR funcionalmente equivalentes a las mismas.

Además, los anticuerpos de la presente invención preferentemente son anticuerpos que comprenden un sitio de unión a antígeno que tiene:

15 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 75, 76 y 77 (CDR de la cadena H de Q1), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 78, 79 y 80 (CDR de la cadena H de Q31), respectivamente;
 20 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 81, 82 y 83 (CDR de la cadena H de Q64), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 84, 85 y 86 (CDR de la cadena H de Q85), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 87, 88 y 89 (CDR de la cadena H de Q153), respectivamente;
 25 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 90, 91 y 92 (CDR de la cadena H de Q354), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 93, 94 y 95 (CDR de la cadena H de Q360), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 96, 97 y 98 (CDR de la cadena H de Q405), respectivamente;
 30 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 99, 100 y 101 (CDR de la cadena H de Q458), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 102, 103 y 104 (CDR de la cadena H de Q460), respectivamente; o
 35 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 105, 106 y 107 (CDR de la cadena H de Q499), respectivamente,
 en un anticuerpo anti-F.IX/IXa o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente a él, y un sitio de unión a antígeno que comprende:
 40 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 108, 109 y 110 (CDR de la cadena H de J232), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 111, 112 y 113 (CDR de la cadena H de J259), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 114, 115 y 116 (CDR de la cadena H de J268), respectivamente;
 45 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 117, 118 y 119 (CDR de la cadena H de J300), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 120, 121 y 122 (CDR de la cadena H de J321), respectivamente;
 50 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 123, 124 y 125 (CDR de la cadena H de J326), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 126, 127 y 128 (CDR de la cadena H de J327), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 129, 130 y 131 (CDR de la cadena H de J339), respectivamente;
 55 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 132, 133 y 134 (CDR de la cadena H de J334), respectivamente;
 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H, y las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO 135, 136 y 137 (CDR de cadena H de J346), respectivamente; o
 60 las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO 174, 175 y 176 (CDR de la cadena H de J142), respectivamente,
 en un anticuerpo anti-F.X, o un sitio de unión a antígeno funcionalmente equivalente a él.

65 En la presente invención, "los sitios de unión a antígeno son funcionalmente equivalentes" significa que las actividades de sustitución de manera funcional del F.VIII poseídas por las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que tienen los sitios de unión a antígeno son equivalentes.

En la presente invención, el término "equivalente" no necesariamente tiene que significar el mismo grado de actividad, y la actividad se puede potenciar, o la actividad se puede disminuir siempre que haya una actividad mayor que la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ de acuerdo con el sistema de medida descrito anteriormente, o preferentemente la actividad que promueve la generación de F.Xa medida en las condiciones descritas en el [Ejemplo 2] es equivalente a o no es menos que la de Q153-G4k/J142-G4h/L180-k.

Los anticuerpos mencionados anteriormente pueden tener una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la región variable (secuencias de CDR y/o secuencias de FR) de la secuencia de aminoácidos siempre que tengan una actividad mayor que la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ de acuerdo con el sistema de medida descrito anteriormente en la página 35, líneas 11-30, o preferentemente una actividad que promueve la generación de F.Xa medida en las condiciones descritas en el [Ejemplo 2] es equivalente a o no menos que la de Q153-G4k/J142-G4h/L180-k. Un método de introducción de mutaciones en proteínas es bien conocido por los expertos en la materia como un método para introducir una o más deleciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en una secuencia de aminoácidos. Por ejemplo, los expertos en la materia pueden preparar un mutante deseado funcionalmente equivalente a un multímero de polipéptido multiespecífico que tiene la actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII introduciendo mutaciones apropiadas en la secuencia de aminoácidos usando mutagénesis de sitio dirigido (Hashimoto-Gotoh, T, Mizuno, T, Ogasahara, Y, y Nakagawa, M. (1995) An oligodeoxyribonucleotide-directed dual amber method for site-directed mutagenesis. *Gene* 152:271-275; Zoller, MJ y Smith, M. (1983) Oligonucleotide-directed mutagenesis of DNA fragments cloned into M13. *Methods Enzymol.* 100: 468-500; Kramer, W, Drutsa, V, Jansen, HW, Kramer, B, Pflugfelder, M y Fritz, HJ (1984) The gapped duplex DNA approach to oligonucleotide-directed mutation construction. *Nucleic Acids Res.* 12, 9441-9456; Kramer W y Fritz HJ (1987) Oligonucleotide-directed construction of mutations via gapped duplex DNA Methods. *Enzymol.* 154: 350-367; y Kunkel, TA (1985) Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 82: 488-492) y similares.

Como tal, los anticuerpos de la presente invención también incluyen anticuerpos con una o más mutaciones de aminoácidos en la región variable, y que tienen una actividad mayor que la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ de acuerdo con el sistema de medida descrito anteriormente en la página 35, líneas 11-30, o preferentemente una actividad que promueve la generación de F.Xa medida en las condiciones descritas en el [Ejemplo 2] es equivalente a o no menos que la de Q153-G4k/J142-G4h/L180-k.

Cuando se altera un resto de aminoácido, el aminoácido preferentemente se muta preferentemente por un(os) aminoácidos diferentes que conservan las propiedades de la cadena lateral de aminoácidos. Los ejemplos de propiedades de cadena lateral de aminoácidos son: aminoácidos hidrófobos (A, I, L, M, F, P, W, Y y V), aminoácidos hidrófilos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S y T), aminoácidos que contienen cadenas laterales alifáticas (G, A, V, L, I y P), aminoácidos que contienen cadenas laterales que contienen grupos hidroxilo (S, T e Y), aminoácidos que contienen cadenas laterales que contienen azufre (C y M), aminoácidos que contienen cadenas laterales que contienen ácido carboxílico y amida (D, N, E y Q), aminoácidos que contienen cadenas laterales básicas (R, K y H) y aminoácidos que contienen cadenas laterales aromáticas (H, F, Y y W) (los aminoácidos se representan por códigos de una letra entre paréntesis). Las sustituciones de aminoácidos dentro de cada grupo se denominan sustituciones conservativas. Ya se sabe que un polipéptido que contiene una secuencia de aminoácidos modificada en la que uno o más restos de aminoácidos en una secuencia de aminoácidos dada están delecionados, adicionados y/o sustituidos con otros aminoácidos puede conservar la actividad biológica original (Mark, D. F. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*; (1984) 81: 5662-6; Zoller, M. J. y Smith, M., *Nucleic Acids Res.* (1982) 10: 6487-500; Wang, A. et al., *Science* (1984) 224: 1431-3; Dalbadie-McFarland, G. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 1982, 79:6409-13). Tales mutantes tienen una identidad de aminoácidos de al menos el 70 %, más preferentemente al menos un 75 %, incluso más preferentemente al menos un 80 %, aún más preferentemente al menos el 85 %, todavía más preferentemente al menos el 90 % y lo más preferentemente al menos el 95 %, con las regiones variables (por ejemplo, secuencias de CDR, secuencias de FR o regiones variables completas) de la presente invención. En el presente documento, la identidad de secuencia se define como el porcentaje de restos idénticos a aquellos en la secuencia de aminoácidos original de la región variable de la cadena pesada o la región variable de la cadena ligera, determinados después de que las secuencias se alineen y los espacios se introduzcan de manera apropiada para maximizar la identidad de secuencia como sea necesario. La identidad de las secuencias de aminoácidos se puede determinar mediante el método descrito a continuación.

Como alternativa, las secuencias de aminoácidos de las regiones variables que tienen una sustitución, deleción, adición y/o inserción de uno o más aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de las regiones variables (secuencias de CDR y/o secuencias de FR) y tienen una actividad mayor que la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ de acuerdo con el sistema de medida descrito anteriormente en la página 35, líneas 11-30, o preferentemente una actividad que promueve la generación de F.Xa medida en las condiciones descritas en el [Ejemplo 2] es equivalente a o no menos que la de Q153-G4k/J142-G4h/L180-k se pueden obtener de ácidos nucleicos que hibridan en condiciones rigurosas con ácido nucleico compuesto de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables. Las condiciones rigurosas de hibridación para aislar un ácido nucleico que hibrida en condiciones rigurosas co un ácido nucleico que incluye la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables incluyen, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, SDS al 0,4 %, SSC a 0,5x y 37 °C o condiciones de hibridación con restricciones equivalentes a las mismas. Con más

condiciones rigurosas, por ejemplo, las condiciones de urea 6 M, SDS al 0,4 %, SSC a 0,1x y 42 °C, se puede esperar el aislamiento de ácidos nucleicos con una homología mucho mayor. Las secuencias de los ácidos nucleicos aislados se pueden determinar mediante los métodos conocidos descritos a continuación. La homología de secuencia de nucleótidos global del ácido nucleico aislado es de al menos el 50 % o una identidad de secuencia mayor, preferentemente del 70 % o mayor, más preferentemente el 90 % o mayor (por ejemplo, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o mayor).

Los ácidos nucleicos que hibridan en condiciones rigurosas con un ácido nucleico compuesto por la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables también se pueden aislar usando, en lugar de los métodos descritos anteriormente que usan las técnicas de hibridación, métodos de amplificación de genes tales como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) usando cebadores sintetizados en base a la información de la secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos de las regiones variables.

La identidad de una secuencia de nucleótidos o una secuencia de aminoácidos con otra se puede determinar usando el algoritmo BLAST, por Karlin y Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1993) 90: 5873-7). Los programas tales como BLASTN y BLASTX se desarrollaron basándose en este algoritmo (Altschul et al., J. Mol. Biol. (1990) 215: 403-10). Para analizar las secuencias de nucleótidos de acuerdo con BLASTIN basándose en BLAST, los parámetros se establecen, por ejemplo, como score = 100 y wordlength = 12. Por otra parte, los parámetros usados para el análisis de las secuencias de aminoácidos mediante BLASTX basados en BLAST incluyen, por ejemplo, como score = 50 y wordlength = 3. Los parámetros por defecto para cada programa se usan cuando se usan los programas BLAST y Gapped BLAST. Las técnicas específicas para tales análisis se conocen en la materia (véase la página web del National Center for Biotechnology Information (NCBI), Basic Local Alignment Search Tool (BLAST); <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

La presente invención también proporciona anticuerpos que se unen a un epítipo que solapa con un epítipo unido por los anticuerpos descritos anteriormente.

Si un anticuerpo reconoce un epítipo que solapa con un epítipo que es reconocido por otro anticuerpo se puede confirmar mediante la competición entre los dos anticuerpos contra el epítipo. La competición entre los anticuerpos se puede evaluar mediante ensayos de unión competitiva usando medios tales como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), el método de transferencia de energía por fluorescencia (FRET, del inglés *fluorescence energy transfer method*) y la tecnología de ensayo fluorométrico de microvolumen (FMAT, del inglés tecnología de ensayo fluorométrico de microvolumen (marca registrada)). La cantidad de anticuerpos unidos a un antígeno se correlaciona indirectamente con la capacidad de unión de anticuerpos competidores candidatos (anticuerpos de ensayo) que se unen de manera competitiva al epítipo solapante. En otras palabras, a medida que aumenta la cantidad de o la afinidad de los anticuerpos de ensayo frente al epítipo solapante, la cantidad de anticuerpos unidos al antígeno disminuye, y la cantidad de anticuerpos de ensayo unidos al antígeno aumenta. Específicamente, los anticuerpos marcados de manera apropiada y los anticuerpos a evaluar se añaden de manera simultánea a los antígenos, y los anticuerpos así unidos se detectan usando el marcador. La cantidad de anticuerpos unidos al antígeno se puede determinar fácilmente marcando los anticuerpos de antemano. Este marcador no está particularmente limitado, y el método de marcaje se selecciona de acuerdo con la técnica de ensayo usada. El método de marcaje incluye el marcaje por fluorescencia, el radiomarcaje, el marcaje enzimático y similares.

Por ejemplo, los anticuerpos marcados por fluorescencia y los anticuerpos no marcados o los anticuerpos de ensayo se añaden de manera simultánea a perlas inmovilizadas con F.IX, F.IXa o F.X, y los anticuerpos marcados se detectan mediante tecnología de ensayo fluorométrico de microvolumen.

En el presente documento, el "anticuerpo que se une al epítipo solapante" se refiere a un anticuerpo que puede reducir la unión del anticuerpo marcado por al menos el 50 % a una concentración que es normalmente 100 veces superior, preferentemente 80 veces superior, más preferentemente 50 veces superior, incluso más preferentemente 30 veces superior y aún más preferentemente 10 veces superior que una concentración a la que el anticuerpo no marcado reduce la unión del anticuerpo marcado al 50 % (CI_{50}).

Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, que tienen sitios de unión a antígeno de anticuerpos que se unen a epítipos que solapan con epítipos unidos mediante los anticuerpos mencionados anteriormente, pueden producir una excelente actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII. Además, en sitios de unión a antígeno de anticuerpos que se unen a epítipos que solapan con epítipos unidos mediante los anticuerpos mencionados anteriormente, se pueden alterar uno o más aminoácidos para obtener una mejor actividad de sustitución de manera funcional del F.VIII. Las moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que tienen una mejor actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII se pueden obtener alterando los aminoácidos de los sitios de unión a antígeno y seleccionando moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que tienen una actividad mayor que la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ de acuerdo con el sistema de medida descrito anteriormente, o que tienen preferentemente una actividad que promueve la generación de F.Xa medida en las condiciones descritas en el [Ejemplo 2] que es equivalente a o no es menos que la de Q153-G4k/J142-G4h/L180-k. Para obtener una excelente actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII de la presente invención, las siguientes alteraciones de aminoácidos son particularmente preferidas.

(1) Al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácido en las posiciones 34, 35, 49, 61, 62, 96, 98, 100, 100b y 102 mediante la numeración de Kabat en la cadena H del anticuerpo que reconoce F.IX y/o F.IXa se sustituye con un aminoácido diferente.

5 (2) Al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100 y 100a mediante la numeración de Kabat en la cadena H del anticuerpo que reconoce F.X se sustituye con un aminoácido diferente.

10 (3) Al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 27, 30, 31,32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94, y 95 mediante la numeración de Kabat en la cadena L del anticuerpo se sustituye con un aminoácido diferente. Además, en la presente invención, los aminoácidos preferidos del anticuerpo para obtener una mejor actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII incluye aquellos mencionados en (4) a (6) a continuación. En relación con estos aminoácidos, la cadena H del anticuerpo puede tener originalmente tales aminoácidos, o los aminoácidos de la cadena H del anticuerpo se pueden modificar para tener tal secuencia.

15 (4) Una cadena H de anticuerpo que reconoce el F.IX y/o el F.IXa, donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 34 es isoleucina, el resto de aminoácido en la posición 35 es asparagina, glutamina o serina, el resto de aminoácido en la posición 49 es serina, el resto de aminoácido en la posición 61 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 62 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 96 es serina o treonina, el resto de aminoácido en la posición 98 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 100 es fenilalanina o tirosina, el resto de aminoácido en la posición 100b es glicina, o el resto de aminoácido en la posición 102 es tirosina.

20 (5) Una cadena H de anticuerpo que reconoce el F.X, donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 35 es ácido aspártico, el resto de aminoácido en la posición 53 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 73 es lisina, el resto de aminoácido en la posición 76 es glicina, el resto de aminoácido en la posición 96 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 98 es tirosina, el resto de aminoácido en la posición 100 es tirosina, o el resto de aminoácido en la posición 100a es histidina.

25 (6) Una cadena L de anticuerpo, donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 27 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 30 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 31 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 32 es glutamina, el resto de aminoácido en la posición 50 es arginina o glutamina, el resto de aminoácido en la posición 52 es serina, el resto de aminoácido en la posición 53 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 54 es lisina, el resto de aminoácido en la posición 55 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 92 es serina, el resto de aminoácido en la posición 93 es serina, el resto de aminoácido en la posición 94 es prolina, o el resto de aminoácido en la posición 95 es prolina.

35 Entre los restos de aminoácidos del anticuerpo mencionado anteriormente de (1) a (6), las posiciones favorables de restos de aminoácidos para obtener una actividad de tipo F.VIII particularmente excelente se muestran en los siguientes (1) a (3).

40 (1) Los restos de aminoácidos en las posiciones 34, 35, 61, 98, 100 y 100b, en particular, los restos de aminoácidos en las posiciones 61 y 100, mediante numeración de Kabat en la cadena H del anticuerpo que reconoce el F.IX y/o el F.IXa.

(2) Los restos de aminoácidos en las posiciones 35, 53, 73, 96, 98, 100, y 100a mediante numeración de Kabat en la cadena H del anticuerpo que reconoce el F.X.

45 (3) Los restos de aminoácidos en las posiciones 27, 30, 31,32, 50, 52, 53, 93, 94 y 95 y, en particular, los restos de aminoácidos en las posiciones 27, 30, 31,50, 53, 94 y 95, mediante la numeración de Kabat en la cadena L del anticuerpo.

50 Específicamente, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde un primer polipéptido comprende cualquiera de las cadenas H del anticuerpo seleccionadas de los siguientes (a1) a (a14) y cualquiera de las cadenas L seleccionadas de los siguientes (c1) a (c10) y el segundo polipéptido comprende cualquiera de las cadenas H del anticuerpo seleccionadas de los siguientes (b1) a (b12) y cualquiera de las cadenas L del anticuerpo seleccionadas de las siguientes (c1) a (c10):

(a1) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (Q1-G4k);

55 (a2) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2 (Q31-z7);

(a3) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3 (Q64-z55);

(a4) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 (Q64-z7);

(a5) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11 (Q85-G4k);

(a6) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 (Q153-G4k);

60 (a7) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 (Q354-z106);

(a8) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 (Q360-G4k);

65 (a9) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15 (Q360-z118);

(a10) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 (Q405-

- G4k);
 (a11) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17 (Q458-z106);
 5 (a12) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18 (Q460-z121);
 (a13) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19 (Q499-z118);
 (a14) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20 (Q499-z121);
 10 (b1) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 (J268-G4h);
 (b2) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 (J321-G4h);
 (b3) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 (J326-z107);
 (b4) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 (J344-z107);
 15 (b5) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 (J232-G4h);
 (b6) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 (J259-z107);
 (b7) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 (J300-z107);
 20 (b8) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 (J327-z107);
 (b9) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 (J327-z119);
 (b10) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 (J339-z119);
 25 (b11) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 (J346-z107);
 (b12) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 (J142-G4h);
 30 (c1) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8 (L2-k);
 (c2) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 (L45-k);
 (c3) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 (L248-k);
 (c4) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29 (L324-k);
 (c5) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30 (L334-k);
 35 (c6) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31 (L377-k);
 (c7) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 (L404-k);
 (c8) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33 (L406-k);
 (c9) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34 (L408-k); y
 (c10) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171 (L180-k).

40 La presente invención también proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde el primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un epítipo que solapa con un epítipo que se une a un anticuerpo que consiste en la cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (a1) a (a14) y la cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) descrita anteriormente y el segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que se une a un epítipo que solapa con un epítipo que se une a un anticuerpo que consiste en la
 45 cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (b1) a (b12) y la cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) descrita anteriormente.

Además, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas, en donde el primer polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (e1) a (e3), el
 50 segundo polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (f1) a (f3), y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido comprende una cadena L de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (g1) a (g4):

- 55 (e1) una cadena H de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (a1) a (a14) y una cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) descrita anteriormente;
 (e2) una cadena H de anticuerpo, n donde al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 34, 35, 49, 61,62, 96, 98, 100, 100b y 102 mediante numeración de Kabat en una
 60 cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de (e1) descrita anteriormente se sustituye con otro aminoácido;
 (e3) una cadena H de anticuerpo, en donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 34 es isoleucina, el resto de aminoácido en la posición 35 es asparagina, glutamina o serina, el resto de aminoácido en la posición 49 es serina, el resto de aminoácido en la posición 61 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 62 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 96 es serina o treonina, el
 65 resto de aminoácido en la posición 98 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 100 es fenilalanina o tirosina, el resto de aminoácido en la posición 100b es glicina, o el resto de aminoácido en la

posición 102 es tirosina en cualquier cadena H de anticuerpo seleccionada de (e1) descrita anteriormente;

(f1) una cadena H de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de cualquiera de (b1) a (b12) descrito anteriormente y una cadena L de anticuerpo de cualquiera de (c1) a (c10) descrita anteriormente;

(f2) una cadena H de anticuerpo, en donde al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 35, 53, 73, 76, 96, 98, 100 y 100a por numeración de Kabat en cualquier cadena H de anticuerpo seleccionada de (f1) descrita anteriormente se sustituye con otro aminoácido;

(f3) una cadena H de anticuerpo, en donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 35 es ácido aspártico, el resto de aminoácido en la posición 53 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 73 es lisina, el resto de aminoácido en la posición 76 es glicina, el resto de aminoácido en la posición 96 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 98 es tirosina, el resto de aminoácido en la posición 100 es tirosina, o el resto de aminoácido en la posición 100a es histidina en una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de (f1) descrita anteriormente;

(g1) una cadena L de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (a1) a (a14) y una cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) descrita anteriormente;

(g2) una cadena L de un anticuerpo que se une a un epítipo que solapa con un epítipo unido por un anticuerpo que consiste en una cadena H de anticuerpo de una cualquiera de (b1) a (b12) y una cadena L de anticuerpo de una cualquiera de (c1) a (c10) descrita anteriormente;

(g3) una cadena L de anticuerpo, en donde al menos un resto de aminoácido seleccionado de los restos de aminoácidos en las posiciones 27, 30, 31, 32, 50, 52, 53, 54, 55, 92, 93, 94 y 95 por numeración de Kabat en la cadena L de (g1) o (g2) descrita anteriormente se sustituye con otro aminoácido; y

(g4) una cadena L de anticuerpo, en donde, mediante numeración de Kabat, el resto de aminoácido en la posición 27 es lisina o arginina, el resto de aminoácido en la posición 30 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 31 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 32 es glutamina, el resto de aminoácido en la posición 50 es arginina o glutamina, el resto de aminoácido en la posición 52 es serina, el resto de aminoácido en la posición 53 es arginina, el resto de aminoácido en la posición 54 es lisina, el resto de aminoácido en la posición 55 es ácido glutámico, el resto de aminoácido en la posición 92 es serina, el resto de aminoácido en la posición 93 es serina, el resto de aminoácido en la posición 94 es prolina, o el resto de aminoácido en la posición 95 es prolina en la cadena L de anticuerpo de (g1) o (g2) descrita anteriormente.

Las sustituciones de aminoácidos se pueden realizar sobre los anticuerpos (clones) de la presente invención para evitar la desamidación, la oxidación de metionina y similares, o para estabilizar de manera estructural los anticuerpos.

El método para obtener moléculas de unión a antígeno multiespecíficas de la presente invención no se limita en particular, y puede ser cualquier método. Los anticuerpos biespecíficos se pueden generar de acuerdo con los métodos descritos en los documentos WO 2006/109592, WO 2005/035756, WO 2006/106905 o WO 2007/114325, que se conocen como ejemplos del método para producir los anticuerpos biespecíficos; y después se pueden seleccionar y obtener los anticuerpos deseados que tienen una actividad que sustituye la función del cofactor.

Por ejemplo, un anticuerpo biespecífico descrito en cualquiera de los siguientes (a) a (u) se proporciona por la siguiente invención:

(a) un anticuerpo biespecífico (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(b) un anticuerpo biespecífico (Q1-G4k/J321-G4h/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(c) un anticuerpo biespecífico (Q31-z7/J326-z107/L2-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 8;

(d) un anticuerpo biespecífico (Q64-z55/J344-z107/L45-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

(e) un anticuerpo biespecífico (Q64-z7/J326-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(f) un anticuerpo biespecífico (Q64-z7/J344-z107/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10, el segundo polipéptido es una cadena H que

consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(g) un anticuerpo biespecífico (Q85-G4k/J268-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(h) un anticuerpo biespecífico (Q85-G4k/J321-G4h/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(i) un anticuerpo biespecífico (Q153-G4k/J232-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(j) un anticuerpo biespecífico (Q354-z106/J259-z107/L324-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 29;

(k) un anticuerpo biespecífico (Q360-G4k/J232-G4h/L406-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 33;

(l) un anticuerpo biespecífico (Q360-z118/J300-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(m) un anticuerpo biespecífico (Q405-G4k/J232-G4h/L248-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 28;

(n) un anticuerpo biespecífico (Q458-z106/J346-z107/L408-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 34;

(o) un anticuerpo biespecífico (Q460-z121/J327-z119/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(p) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J327-z107/L334-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 30;

(q) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J327-z107/L377-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31;

(r) un anticuerpo biespecífico (Q499-z118/J346-z107/L248-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 28;

(s) un anticuerpo biespecífico (Q499-z121/J327-z119/L404-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 32;

(t) un anticuerpo biespecífico (Q499-z121/J339-z119/L377-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 31; y

(u) un anticuerpo biespecífico (Q153-G4k/J142-G4h/L180-k), en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 171.

Las secuencias de aminoácidos, los pesos moleculares, los puntos isoeléctricos o la presencia o ausencia y la forma de las cadenas de azúcares de los anticuerpos de la presente invención varían dependiendo de las células o los hospedadores que producen los anticuerpos o los métodos de purificación descritos a continuación. Sin embargo,

siempre que los anticuerpos obtenidos tengan funciones equivalentes a los anticuerpos de la presente invención, se incluyen en la presente invención. Por ejemplo, cuando un anticuerpo de la presente invención se expresa en células procariontas tales como *E. coli*, se añadirá un resto de metionina al extremo N terminal de la secuencia original de aminoácidos. Los anticuerpos de la presente invención también comprenden tales anticuerpos.

Los anticuerpos biespecíficos de la presente invención se pueden producir mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

Basándose en la secuencia obtenida del anticuerpo anti-F.IX/F.IXa o del anticuerpo anti-F.X, el anticuerpo anti-F.IX/F.IXa o el anticuerpo anti-F.X se pueden preparar, por ejemplo, mediante técnicas de recombinación genética conocidas por los expertos en la materia. Específicamente, se puede construir un polinucleótido que codifica un anticuerpo basándose en la secuencia del anticuerpo anti-F.IX/F.IXa o del anticuerpo anti-F.X, insertada en un vector de expresión, y después expresada en células hospedadoras apropiadas (véase, por ejemplo, Co, M. S. et al., *J. Immunol.* (1994) 152, 2968-2976; Better, M. y Horwitz, A. H., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 476-496; Pluckthun, A. y Skerra, A., *Methods Enzymol.* (1989) 178, 497-515; Lamoyi, E., *Methods Enzymol.* (1986) 121,652-663; Rousseaux, J. et al., *Methods Enzymol.* (1986) 121,663-669; Bird, R. E. y Walker, B. W., *Trends Biotechnol.* (1991) 9, 132-137).

Los vectores incluyen vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript y pCR-Script. Como alternativa, cuando se trata de subclonar y escindir ADNc, los vectores incluyen, por ejemplo, pGEM-T, pDIRECT y pT7, además de los vectores descritos anteriormente. Los vectores de expresión son particularmente útiles cuando se usan vectores para producir los anticuerpos de la presente invención. Por ejemplo, cuando se busca la expresión en *E. coli* tal como JM109, DH5 α , HB101 y XL1-Blue, los vectores de expresión no solo tienen las características que permiten la amplificación del vector en *E. coli*, pero también deben llevar un promotor que permite la expresión eficiente en *E. coli*, por ejemplo, el promotor lacZ (Ward et al., *Nature* (1989) 341: 544-546; FASEB J. (1992) 6: 2422-2427), el promotor araB (Better et al., *Science* (1988) 240: 1041-1043), el promotor T7 o similares. Tales vectores incluyen pGEX-5X-1 (Pharmacia), el "sistema QIAexpress" (Qiagen), pEGFP o pET (en este caso, el hospedador es preferentemente BL21 que expresa la ARN polimerasa T7) además de los vectores descritos anteriormente.

Los vectores de expresión de plásmido pueden contener secuencias de señal para la secreción de anticuerpos. Como secuencia de señal para la secreción de anticuerpos, se puede usar una secuencia de señal pelB (Lei, S. P. et al *J. Bacteriol.* (1987) 169: 4379) cuando se secreta una proteína en el periplasma de *E. coli*. El vector se puede introducir en células hospedadoras mediante métodos de cloruro de calcio o electroporación, por ejemplo.

Además de los vectores para *E. coli*, los vectores para producir los anticuerpos de la presente invención incluyen vectores de expresión en mamíferos (por ejemplo, pcDNA3 (Invitrogen), pEF-BOS (*Nucleic Acids. Res.* 1990, 18(17): p5322), pEF y pCDM8), los vectores de expresión que provienen de células de insecto (por ejemplo, el "sistema de expresión de baculovirus Bac-to-BAC" Gibco-BRL) y pBacPAK8), los vectores de expresión que provienen de plantas (por ejemplo, pMH1 y pMH2), los vectores de expresión que provienen de virus de animales (por ejemplo, pHSV, pMV y pAdexLcw), los vectores de expresión retroviral (por ejemplo, pZIPneo), los vectores de expresión en levaduras (por ejemplo, el "kit de expresión en Pichia" (Invitrogen), pNV11 y SP-Q01), y vectores de expresión de *Bacillus subtilis* (por ejemplo, pPL608 y pKTH50), por ejemplo.

Cuando se busca la expresión en células animales tales como células CHO, COS y NIH3T3, los vectores de expresión en plásmido deben tener un promotor esencial para la expresión en células, por ejemplo, el promotor de SV40 (Mulligan et al., *Nature* (1979) 277: 108), el promotor de MMLV-LTR, el promotor de EF1 α (Mizushima et al., *Nucleic Acids Res.* (1990) 18: 5322) y el promotor de CMV y más preferentemente tienen un gen para seleccionar células transformadas (por ejemplo, un gen de resistencia al fármaco que permite la evaluación usando un agente (neomicina, G418 o similares)). Los vectores con tales características incluyen pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV y pOP13, por ejemplo.

Además, el siguiente método se puede usar para la expresión de genes estable y la amplificación génica en las células: las células CHO deficientes en una ruta de síntesis de ácido nucleico se introducen con un vector que lleva un gen de DHFR que compensa la deficiencia (por ejemplo, pSV2-dhfr (*Molecular Cloning* 2^a edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)) y el vector se amplifica usando metotrexato (MTX). Como alternativa, el siguiente método se puede usar para la expresión génica transitoria: las células COS con un gen que expresa el antígeno T de SV40 en su cromosoma se transforman con un vector con un origen de replicación de SV40 (pcD y similares). Los orígenes de replicación que provienen de poliomavirus, adenovirus, virus del papiloma bovino (BPV, del inglés *bovine papilloma virus*) y similares también se pueden usar. Para amplificar el número de copias de genes en células hospedadoras, los vectores de expresión pueden llevar adicionalmente marcadores de selección tales como el gen de la aminoglucosido transferasa (APH), el gen de la timidina cinasa (TK), el gen de *E. coli* de xantina-guanina fosforribosiltransferasa (Ecogpt) y el gen de la dihidrofolato reductasa (dhfr).

Los anticuerpos de la presente invención obtenidos por los métodos descritos anteriormente se pueden aislar del interior de las células hospedadoras o del exterior de las células (el medio o similar) y purificarlos hasta la homogeneidad. Los anticuerpos se pueden aislar y purificar mediante los métodos habituales usados para el aislamiento y la purificación de anticuerpos, y el tipo de método no está limitado. Por ejemplo, los anticuerpos se

pueden aislar y purificar mediante la selección y la combinación apropiada de la columna de cromatografía, filtración, ultrafiltración, extracción por saturación de sal, precipitación del disolvente, extracción con disolvente, destilación, inmunoprecipitación, electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS, isoelectroenfoque, diálisis, recristalización y similares.

5 Las cromatografías incluyen, por ejemplo, cromatografía de afinidad, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, filtración en gel, cromatografía de fase inversa y cromatografía de adsorción (Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual. Ed Daniel R. Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Los métodos cromatográficos descritos anteriormente se pueden llevar a cabo
10 usando cromatografía de líquidos, por ejemplo, HPLC y FPLC. Las columnas que se pueden usar para la cromatografía de afinidad incluyen columnas de proteína A y columnas de proteína G. Las columnas que usan proteína A incluyen, por ejemplo, Hyper D, POROS y Sepharose FF (GE Amersham Biosciences). La presente invención incluye anticuerpos que están altamente purificados usando estos métodos de purificación.

15 Los anticuerpos obtenidos se pueden purificar hasta la homogeneidad. La separación y purificación de los anticuerpos se puede realizar usando métodos de separación y purificación convencionales usados para las proteínas comunes. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden separar y purificar mediante la selección y la combinación apropiada de la columna de cromatografía, tal como cromatografía de afinidad, filtración, ultrafiltración,
20 extracción por saturación de sal, diálisis, electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS, isoelectroenfoque y similares, sin limitación (Anticuerpos: A Laboratory Manual. Ed Harlow y David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory, 1988). Las columnas usadas para la cromatografía de afinidad incluyen, por ejemplo, columnas de proteína A y columnas de proteína G.

25 En una realización de anticuerpos de la presente invención, dado que los anticuerpos de la presente invención sustituyen de manera funcional al cofactor F.VIII, se espera que lleguen a ser agentes farmacéuticos eficaces contra enfermedades que son resultado de un descenso en la actividad (función) de este cofactor. Los ejemplos de las enfermedades mencionadas anteriormente incluyen hemorragias, enfermedades que acompañan a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia. En particular, pueden tener excelentes efectos terapéuticos sobre
30 las hemofilias, en las que los trastornos de hemorragia están causados por una deficiencia o una disminución de la función de F.VIII/F.VIIIa. Entre las hemofilias, se espera que lleguen a ser excelentes agentes terapéuticos para la hemofilia A, en los que los trastornos de hemorragia están causados por una deficiencia o disminución hereditaria de la función de F.VIII/F.VIIIa.

35 La presente invención proporciona composiciones (farmacéuticas) que comprenden los anticuerpos de la presente invención y vehículos farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, se espera que los anticuerpos de la presente invención que reconocen tanto F.IX o F.IXa como F.X y sustituyen de manera funcional al F.VIII lleguen a ser fármacos (composiciones farmacéuticas) o agentes farmacéuticos para prevenir y/o tratar la hemorragia, enfermedades que acompañan a la hemorragia, enfermedades causadas por hemorragia y similares.

40 En el contexto de la presente invención, la hemorragia, las enfermedades que acompañan a la hemorragia y/o las enfermedades causadas por la hemorragia preferentemente se refieren a enfermedades que se desarrollan y/o que progresan debido a la reducción o la deficiencia en la actividad de F.VIII y/o el factor VIII activado de coagulación (F.VIIIa). Tales enfermedades incluyen la hemofilia A descrita anteriormente, enfermedades en las que aparece un inhibidor contra F.VIII/F.VIIIa, hemofilia adquirida, enfermedad de von Willebrand y similares, pero no se limitan
45 particularmente a las mismas.

50 Las composiciones farmacéuticas usadas para fines terapéuticos o preventivos, que comprenden anticuerpos de la presente invención como principios activos, se pueden formular mezclando, si fuera necesario, con vehículos, excipientes farmacéuticamente aceptables y similares que son inactivos contra los anticuerpos. Por ejemplo, agua esterilizada, solución salina fisiológica, estabilizantes, excipientes, antioxidantes (tales como ácido ascórbico), tampones (tales como fosfato, citrato, histidina y otros ácidos orgánicos), antisépticos, tensioactivos (tales como PEG y Tween), agentes quelantes (tales como EDTA) y aglutinantes se pueden usar. También pueden comprender otros polipéptidos de bajo peso molecular, proteínas tales como albúmina de suero, gelatina e inmunoglobulinas, aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, ácido glutámico, ácido asparágico, metionina, arginina y
55 lisina, azúcares e hidratos de carbono tales como polisacáridos y monosacáridos, y alcoholes de azúcares tales como manitol y sorbitol. Cuando se prepara una solución acuosa para inyección, se puede usar solución salina fisiológica y soluciones isotónicas que comprenden glucosa y otros adyuvantes tales como D-sorbitol, D-manosa, D-manito y cloruro sódico y, si fuera necesario, en combinación con solubilizantes apropiados tales como alcohol (por ejemplo, etanol), polialcoholes (tales como propilenglicol y PEG) y tensioactivos no iónicos (tales como polisorbato 80, polisorbato 20, poloxámero 188 y HCO-50). Mezclando hialuronidasa en la formulación, se puede administrar un mayor volumen de líquido por vía subcutánea (Expert Opin Drug Deliv. julio de 2007; 4(4): 427-40).

60 Si fuera necesario, los anticuerpos de la presente invención se pueden encapsular en microcápsulas (por ejemplo, aquellas hechas de hidroximetilcelulosa, gelatina y poli(metilmacrilato)) o incorporado como componentes de sistemas de administración de fármaco coloidal (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsión, nanopartículas y nanocápsulas) (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Science 16ª edición", Oslo Ed.

(1980)). Los métodos para preparar los agentes farmacéuticos como agentes farmacéuticos de liberación controlada también son bien conocidos, y tales métodos se pueden aplicar a los anticuerpos de la presente invención (Langer et al., J. Biomed. Mater. Res. 15: 267-277 (1981); Langer, Chemtech. 12: 98-105 (1982); Patente de Estados Unidos N.º 3.773.919; Publicación de Solicitud de Patente Europea N.º EP 58.481; Sidman et al., Biopolymers 22: 547-556 (1983); EP 133.988).

La dosis de una composición farmacéutica de la presente invención se puede determinar de manera apropiada considerando la forma de dosificación, el método de administración, la edad y el peso corporal del paciente, los síntomas del paciente, el tipo de enfermedad, y el grado del progreso de la enfermedad, y se decide finalmente por los médicos. Generalmente, la dosis diaria para un adulto es de 0,1 mg a 2.000 mg a la vez o en varias partes. La dosis es más preferentemente de 0,2 a 1.000 mg/día, incluso más preferentemente de 0,5 a 500 mg/día, aún más preferentemente de 1 a 300 mg/día, todavía más preferentemente de 3 a 100 mg/día y lo más preferentemente de 5 a 50 mg/día. Estas dosis pueden variar, dependiendo del peso corporal y la edad del paciente, y el método de administración; sin embargo, la selección de la dosificación adecuada está dentro del alcance de los expertos en la materia. De forma similar, el período de dosificación se puede determinar de manera apropiada dependiendo del progreso terapéutico.

Además, la presente invención proporciona genes o ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos de la presente invención. Además, se puede realizar terapia génica incorporando genes o ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos de la presente invención en vectores para terapia génica. Además de la administración directa usando plásmidos desnudos, los métodos de administración incluyen la administración tras el empaquetamiento en liposomas y similares, formando una variedad de vectores víricos tales como vectores de retrovirus, vectores de adenovirus, vectores de virus vaccinia, vectores de poxvirus, vectores de virus adenoasociado y vectores HVJ (véase Adolph "Viral Genome Methods" CRC Press, Florida (1996)), o recubriendo con perlas de vehículo tales como partículas de oro coloidal (WO 93/17706 y similares). Sin embargo, siempre que los anticuerpos se expresen *in vivo* y se ejerzan sus actividades, se puede usar cualquier método para la administración. Preferentemente, se puede administrar una dosis suficiente mediante una ruta parenteral adecuada (tal como inyección o infusión por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica, intramuscular, en tejidos adiposos o en glándulas mamarias; inhalación; bombardeo de partículas impulsado por gas (usando un cañón de electrones y similares); o vía mucosal tal como gotas nasales). Como alternativa, los genes que codifican los anticuerpos de la presente invención se pueden administrar en células sanguíneas, células de la médula ósea y similares *ex vivo* usando la transfección por liposoma, el bombardeo de partículas (Patente de Estados Unidos N.º 4.945.050) o la infección vírica, y las células se pueden reintroducir en los pacientes. Cualquier gen que codifica un anticuerpo de la presente invención se puede usar en terapia génica, y sus ejemplos incluyen genes que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las CDR de Q1, Q31, Q64, Q85, Q153, Q354, Q360, Q405, Q458, Q460, Q499, J232, J259, J268, J300, J321, J326, J327, J339, J344, J346, J142, L2, L45, L248, L324, L334, L377, L404, L406, L408 y L180 descritas anteriormente.

La presente invención también proporciona métodos para evitar y/o tratar la hemorragia, enfermedades que acompañan a la hemorragia y/o enfermedades causadas por la hemorragia, comprendiendo tales métodos la etapa de administrar los anticuerpos o composiciones de la presente invención. Los anticuerpos o composiciones se pueden administrar, por ejemplo, mediante los métodos mencionados anteriormente.

Además, la presente invención proporciona kits para su uso en los métodos mencionados anteriormente, comprendiendo tales kits al menos un anticuerpo o composición de la presente invención. Además, los kits pueden incluir, envasados con los mismos, una jeringa, una aguja de inyección, medio farmacéuticamente aceptable, algodón empapado en alcohol, banda adhesiva, instrucciones que describen el método de uso y similares.

La presente divulgación también se refiere al uso de una molécula de unión a antígeno multiespecífica, un anticuerpo biespecífico o una composición de la presente invención en la fabricación de un agente para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia.

Además, la presente invención se refiere a una molécula de unión a antígeno multiespecífica, a un anticuerpo biespecífico o a una composición de la presente invención para la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia.

Ejemplos

A continuación, en el presente documento, la presente invención se describirá de manera específica haciendo referencia a los ejemplos, pero no debe interpretarse como limitada a la misma.

[Ejemplo 1] Producción de anticuerpos biespecíficos que tienen actividad que promueve la generación de F.Xa

En el documento WO 2006/109592, se obtuvo hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ como un anticuerpo biespecífico que tiene una actividad de sustituir de manera funcional al F.VIII. Sin embargo, hubo la posibilidad de que este anticuerpo tuviese una acción inhibitoria en la reacción en la que F.IXA activa F.X usando F.VIIIa como un cofactor.

Tal como se muestra en la Fig. 1, los anticuerpos que se unen a F.IX/F.IXa o F.X pueden inhibir la formación del complejo F.IXa-F.VIIIa (Factor Xasa (F.Xasa)) o inhibir la actividad F.Xasa (activación de F.X). En lo sucesivo, en el presente documento, la inhibición de la formación de F.Xasa y/o la acción de inhibir la actividad F.Xasa se mencionarán como acción inhibidora de F.Xasa. La acción inhibidora de F.Xasa es la inhibición de una reacción de coagulación en la que el F.VIIIa sirve como el cofactor, que puede suprimir la función restante de F.VIII en un paciente o la función de la formulación de F.VIII administrada. Por lo tanto, es deseable que la actividad que promueve la generación de F.Xa, que es el objetivo del anticuerpo biespecífico, sea elevada, mientras que la acción inhibidora de F.Xasa sea baja. En particular, para pacientes que mantienen la función del F.VIII y pacientes que reciben tratamiento con una formulación de F.VIII, es más deseable que la actividad que promueve la generación de F.Xa y la acción inhibidora de F.Xasa estén separadas todo lo posible.

Sin embargo, La acción inhibidora de F.Xasa se debe a la unión al antígeno (F.IXa y/o F.X), que es la propiedad fundamental del anticuerpo. Por otra parte, un anticuerpo biespecífico que tiene la acción que promueve la generación de F.Xa (que sustituye de manera funcional al F.VIII) también necesita unirse a los antígenos (F.IXa y F.X). Por lo tanto, se predice que es extremadamente difícil obtener anticuerpos biespecíficos que no tengan una acción inhibidora de F.Xasa pero tengan una actividad que promueve la generación de F.Xa (que sustituye de manera funcional al F.VIII). De forma similar, se predice que es extremadamente difícil disminuir la acción inhibidora de F.Xasa mientras aumenta la diana de la actividad que promueve la generación de F.Xa introduciendo sustituciones de aminoácidos en un anticuerpo biespecífico.

Los presentes inventores prepararon genes para aproximadamente 200 tipos de anticuerpos contra el F.IXa humano y el F.X humano, respectivamente, usando un método conocido por los expertos en la materia, que es el método de obtención de genes anticuerpos a partir de células productoras de anticuerpos de animales inmunizados con un antígeno (F.IXa humano o F.X humano) y la introducción de sustituciones de aminoácidos, cuando sea necesario. Cada gen de anticuerpo se incorporó en un vector de expresión de célula de animal.

Se expresaron de manera transitoria 40.000 anticuerpos biespecíficos o más como combinaciones de anticuerpos anti-F.IXa y anti-F.X transfectando de manera simultánea el vector de expresión de la cadena H del anticuerpo anti-F.IXa humano, el vector de expresión de la cadena H del anticuerpo anti-F.X humano y el vector de expresión de cadena L de anticuerpo comúnmente compartida en células de mamífero tales como células HEK293H. Como control comparativo, se preparó el anticuerpo biespecífico hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ (SEQ ID NO: 165/166/167) descrito en el documento WO 2006/109592.

Dado que las mutaciones mencionadas en el documento WO 2006/106905 o en el documento WO 1996/027011 se introdujeron en el dominio CH3 de cada cadena H, se pensó que los anticuerpos biespecíficos se expresaban principalmente. Los anticuerpos en el sobrenadante del cultivo celular se purificaron con un método conocido por los expertos en la materia que usa proteína A.

Los presentes inventores midieron la actividad que promueve la generación de F.Xa de estos anticuerpos mediante el método descrito a continuación. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Cinco μ l de solución de anticuerpos diluidos con solución salina tamponada con Tris que contiene el 0,1 % de albúmina de suero bovino (en lo sucesivo, en el presente documento citada como TBSB) se mezclaron con 2,5 μ l de 27 ng/ml de factor IXa beta humano (Enzyme Research Laboratories) y 2,5 μ l de 6 UI/ml de Novact (marca registrada) M (Kaketsuken) y después se incubó en una placa de 384 pocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos.

La reacción enzimática en esta solución de mezcla se inició añadiendo 5 μ l de 24,7 μ g/ml de Factor X humano (Enzyme Research Laboratories) y diez minutos después, se añadieron 5 μ l de EDTA 0,5 M para detener la reacción. La reacción de coloración se inició añadiendo 5 μ l de solución de sustrato de coloración. Tras una reacción de coloración de 50 minutos, se midió el cambio en la absorbancia a 405 nm usando el SpectraMax 340PC³⁸⁴ (Molecular Devices). La actividad que promueve la generación de F.Xa se indicó como el valor obtenido restando la absorbancia de la solución de la reacción sin anticuerpos de la absorbancia de la solución de la reacción suplementada con anticuerpos.

Se usó TBCP (TBSB que contiene solución de fosfolípidos 93,75 μ M (SYSMEX CO.), CaCl₂ 7,5 mM y MgCl₂ 1,5 mM) como el disolvente para el factor IXa humano, Novact (marca registrada) M, y factor X humano. Se disolvió una solución de sustrato de coloración S-2222TM (CHROMOGENIX) en agua potable a 1,47 mg/ml, y después se usó en este ensayo.

Para evaluar la actividad inhibidora de F.Xasa de los anticuerpos, los presentes inventores midieron los efectos sobre la activación de F.X mediante F.IXa en presencia de F.VIIIa usando el siguiente método. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Cinco μ l de solución de anticuerpos diluidos con solución salina tamponada con Tris que contiene el 0,1 % de albúmina de suero bovino (en lo sucesivo, en el presente documento citada como TBSB) se mezclaron con 2,5 μ l de

80,9 ng/ml de factor IXa beta humano (Enzyme Research Laboratories) y después se incubó en una placa de 384 pocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Se añadieron adicionalmente 2,5 µl de 1,8 UI/ml de F.VIIIa (el método de producción se describirá a continuación), y 30 segundos más tarde, la reacción enzimática en esta solución de mezcla se inició añadiendo 5 µl de 24,7 µg/ml de Factor X humano (Enzyme Research Laboratories). Seis minutos más tarde, se añadieron 5 µl de EDTA 0,5 M para detener la reacción. La reacción de coloración se inició añadiendo 5 µl de solución de sustrato de coloración. Tras una reacción de coloración de 14 minutos, se midió el cambio en la absorbancia a 405 nm usando el SpectraMax 340PC³⁸⁴ (Molecular Devices). La acción inhibitoria de F.Xasa de un anticuerpo se indicó como el valor obtenido restando la absorbancia de la solución de la reacción sin anticuerpos de la absorbancia de la solución de la reacción suplementada con anticuerpos.

El F.VIIIa se preparó mezclando 5,4 UI/ml de Kogenate (marca registrada) FS (Bayer HealthCare) y 1,11 µg/ml de trombina alfa humana (Enzyme Research Laboratories) en una proporción volumétrica de 1:1, incubando a temperatura ambiente durante un minuto y después añadiendo 7,5 U/ml de hirudina (Merck KgaA) en una cantidad que es la mitad del volumen de la solución de mezcla. La solución preparada se definió como 1,8 UI/ml de F.VIIIa, y un minuto después de la adición de hirudina, se usó para los ensayos.

Se usó TBCP (TBSB que contiene solución de fosfolípidos 93,75 µM (SYSMEX CO.), CaCl₂ 7,5 mM y MgCl₂ 1,5 mM) como el disolvente para el factor IXa humano, el factor X humano, Kogenate (marca registrada) FS, trombina alfa humana e hirudina. Se disolvió una solución de sustrato de coloración S-2222TM (CHROMOGENIX) en agua potable a 1,47 mg/ml, y después se usó en este ensayo.

Las actividades que promueven la generación de F.Xa de cada uno de los anticuerpos biespecíficos se indican en las Figs. 3 y 4 y las acciones inhibitorias de F.Xasa de cada uno de los anticuerpos biespecíficos se indican en la Fig. 5. Se han descubierto diversas sustituciones de aminoácidos que aumentan la actividad que promueve la generación de F.Xa, pero tal como se esperaba, la mayoría de las sustituciones de aminoácidos que aumentan la actividad que promueve la generación de F.Xa también aumentaron la acción inhibitoria de F.Xasa, y la supresión de la acción inhibitoria de F.Xasa mientras se aumenta la actividad que promueve la generación de F.Xa fue muy difícil.

En estas circunstancias, los inventores de la presente solicitud obtuvieron Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k como anticuerpos biespecíficos con una elevada actividad que promueve la generación de F.Xa y una baja actividad inhibitoria de F.Xasa. Además, Q1-G4k (SEQ ID NO: 1), Q31-z7 (SEQ ID NO: 2), y Q64-z55 (SEQ ID NO: 3) se obtuvieron como cadenas H de anticuerpo anti-F.IXa humano, J268-G4h (SEQ ID NO: 4), J321-G4h (SEQ ID NO: 5), J326-z107 (SEQ ID NO: 6), y J344-z107 (SEQ ID NO: 7) se obtuvieron como prototipo de cadenas H de anticuerpo anti-F.X humano, y L2-k (SEQ ID NO: 8) y L45-k (SEQ ID NO: 9) se obtuvieron como el prototipo de cadenas L de anticuerpo comúnmente compartidas. El carácter antes del guión en el nombre de la secuencia indica la región variable y el carácter detrás del guión indica la región constante. Cada nombre de anticuerpo biespecífico se indica enumerando los nombres de secuencia de cada cadena a transfectar.

La mayoría de los anticuerpos biespecíficos que tienen actividad que promueve la generación de F.Xa cercana a la de hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ tuvo una elevada acción inhibitoria de F.Xasa tal como se esperaba, pero se descubrió que estos anticuerpos biespecíficos (Q1-G4k/J268-G4h/L45-k, Q1-G4k/J321-G4h/L45-k, Q31-z7/J326-z107/L2-k, Q64-z55/J344-z107/L45-k) tenían mayor actividad que promueve la generación de F.Xa y menor acción inhibitoria de F.Xasa que hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ descrito en el documento WO 2006/109592. Los presentes inventores llevaron a cabo estudios para aumentar adicionalmente la actividad que promueve la generación de F.Xa y reducir la acción inhibitoria de F.Xasa usando estos cuatro anticuerpos como anticuerpos prototipo. La selección de anticuerpos biespecíficos que aumentan la actividad que promueve la generación de F.Xa y reducen la acción inhibitoria de F.Xasa se indica en la Fig. 2.

[Ejemplo 2] Producción de anticuerpos modificados

Los presentes inventores introdujeron diversas combinaciones de mutaciones de aminoácidos que afectan a las actividades que promueven la generación de F.Xa y las acciones inhibitorias de F.Xasa descubiertas en el Ejemplo 1 para cada una de las cadenas de los anticuerpos prototipo mediante un método conocido por los expertos en la materia tal como PCR para introducir mutaciones y evaluaron las combinaciones de las cadenas modificadas a gran escala para detectar las sustituciones de aminoácidos que aumentarán adicionalmente las actividades que promueven la generación de F.Xa y reducir las acciones inhibitorias de F.Xasa de los cuatro anticuerpos prototipo.

Cada uno de los anticuerpos biespecíficos modificados con sustituciones de aminoácidos se expresaron de manera transitoria y se purificaron mediante métodos similares a los de los anticuerpos prototipo. Las actividades que promueven la generación de F.Xa de los anticuerpos se midieron usando el siguiente método. Todas las reacciones se realizaron a temperatura ambiente.

Cinco µl de solución de anticuerpos diluidos con solución salina tamponada con Tris que contiene el 0,1 % de

albúmina de suero bovino (en lo sucesivo, en el presente documento citada como TBSB) se mezclaron con 2,5 µl de 27 ng/ml de factor IXa beta humano (Enzyme Research Laboratories) y 2,5 µl de 6 UI/ml de Novact (marca registrada) M (Kaketsuken) y después se incubó en una placa de 384 pocillos a temperatura ambiente durante 30 minutos.

5 La reacción enzimática en esta solución de mezcla se inició añadiendo 5 µl de 24,7 µg/ml de Factor X humano (Enzyme Research Laboratories) y dos minutos después, se añadieron 5 µl de EDTA 0,5 M para detener la reacción. La reacción de coloración se inició añadiendo 5 µl de solución de sustrato de coloración. Tras una reacción de coloración de 20 minutos, se midió el cambio en la absorbancia a 405 nm usando el SpectraMax 340PC³⁸⁴ (Molecular Devices). La actividad que promueve la generación de F.Xa se indicó como el valor obtenido restando la absorbancia de la solución de la reacción sin anticuerpos de la absorbancia de la solución de la reacción suplementada con anticuerpos.

15 Se usó TBCP (TBSB que contiene solución de fosfolípidos 93,75 µM (SYSMEX CO.), CaCl₂ 7,5 mM y MgCl₂ 1,5 mM) como el disolvente para el factor IXa humano, Novact (marca registrada) M, y factor X humano. Se disolvió una solución de sustrato de coloración S-2222TM (CHROMOGENIX) en agua potable a 1,47 mg/ml, y después se usó en este ensayo.

20 Las acciones inhibitoras de F.Xasa de los anticuerpos también se evaluaron mediante los métodos descritos anteriormente.

Las actividades que promueven la generación de F.Xa de cada uno de los anticuerpos biespecíficos modificados se indican en la Fig. 4, y las acciones inhibitoras de F.Xasa de cada uno de los anticuerpos biespecíficos se indican en la Fig. 5.

25 Los inventores de la presente solicitud obtuvieron Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k y Q64-z7/J326-z107/L334-k como anticuerpos biespecíficos con una elevada actividad que promueve la generación de F.Xa y una baja actividad inhibitora de F.Xasa. Además, descubrieron Q64-z7 (SEQ ID NO: 10) y Q85-G4k (SEQ ID NO: 11) como la cadena H de anticuerpo anti-F.IXa humano y L334-k (SEQ ID NO: 30) y L406-k (SEQ ID NO: 33) como las cadenas L de anticuerpo comúnmente compartidas con elevada actividad que promueve la generación de F.Xa. Aunque las acciones inhibitoras de F.Xasa aumentaron ligeramente, la actividad que promueve la generación de F.Xa aumento enormemente en Q85-G4k/J268-G4h/L406-k, Q85-G4k/J321-G4h/L334-k, Q64-z7/J344-z107/L406-k y Q64-z7/J326-z107/L334-k. Dado que estos anticuerpos modificados tienen actividades que promueven la generación de F.Xa muy elevadas en comparación con el aumento en las acciones inhibitoras de F.Xasa, la actividad que promueve la generación de F.Xa y la acción inhibitora de F.Xasa podrían separarse adicionalmente en comparación con los anticuerpos prototipo. De esta manera, se descubrieron las combinaciones que suprimen la acción inhibitora de F.Xasa y aumentan la actividad que promueve la generación de F.Xa.

40 Aunque se prefiere una mayor actividad que promueve la generación de F.Xa para los anticuerpos prototipo descubiertos para sustituir de manera funcional al F.VIII por anticuerpos biespecíficos, se consideraron acciones inhibitoras de F.Xasa más bajas favorables para uso clínico para pacientes que mantienen sus funciones de F.VIII o pacientes que reciben tratamiento con formulaciones de F.VIII. Por lo tanto, se realizaron modificaciones adicionales para producir anticuerpos biespecíficos en los que la acción inhibitora de F.Xasa no aumenta mientras que la actividad que promueve la generación de F.Xa aumenta adicionalmente.

50 Como resultado, Q153-G4k/J232-G4h/L406-k, Q354-z106/J259-z107/L324-k, Q360-G4k/J232-G4h/L406-k, Q360-z118/J300-z107/L334-k, Q405-G4k/J232-G4h/L248-k, Q458-z106/J346-z107/L408-k, Q460-z121/J327-z119/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L334-k, Q499-z118/J327-z107/L377-k, Q499-z118/J346-z107/L248-k, Q499-z121/J327-z119/L404-k, Q499-z121/J339-z119/L377-k y Q153-G4k/J142-G4h/L180-k se obtuvieron como anticuerpos biespecíficos con una elevada actividad que promueve la generación de F.Xa y una baja acción inhibitora de F.Xasa. Además, los inventores descubrieron Q153-G4k (SEQ ID NO: 12), Q354-z106 (SEQ ID NO: 13), Q360-G4k (SEQ ID NO: 14), Q360-z118 (SEQ ID NO: 15), Q405-G4k (SEQ ID NO: 16), Q458-z106 (SEQ ID NO: 17), Q460-z121 (SEQ ID NO: 18), Q499-z118 (SEQ ID NO: 19), y Q499-z121 (SEQ ID NO: 20) como la cadena H del anticuerpo anti-F.IXa humano, J232-G4h (SEQ ID NO: 21), J259-z107 (SEQ ID NO: 22), J300-z107 (SEQ ID NO: 23), J327-z107 (SEQ ID NO: 24), J327-z119 (SEQ ID NO: 25), J339-z119 (SEQ ID NO: 26), J346-z107 (SEQ ID NO: 27), J142-G4h (SEQ ID NO: 170) como las cadenas H de anticuerpo anti-F.X humano con elevada actividad que promueve la generación de F.Xa, y L248-k (SEQ ID NO: 28), L324-k (SEQ ID NO: 29), L377-k (SEQ ID NO: 31), L404-k (SEQ ID NO: 32), L408-k (SEQ ID NO: 34) y L180-k (SEQ ID NO: 171) como las cadenas L de anticuerpo comúnmente compartidas.

65 Dado que estos anticuerpos tienen elevadas actividades que promueven la generación de F.Xa mientras han suprimido las acciones inhibitoras de F.Xasa, pueden tener propiedades muy útiles para pacientes que mantienen una función de F.VIII y pacientes que reciben tratamiento con formulaciones de F.VIII. Dado que los anticuerpos generalmente tienen semividas largas y se pueden administrar por vía subcutánea, estos anticuerpos biespecíficos pueden ser de gran valor para pacientes con hemofilia A, en comparación con la existente terapia de sustitución

mediante la administración intravenosa de las formulaciones de F.VIII existentes para la hemofilia A.

5 Las comparaciones de secuencias de las regiones variables de cada una de las cadenas usadas en el Ejemplo 1 y en el Ejemplo 2 se muestran en las Figs. 6A a D. Por ejemplo, para potenciar la actividad que promueve la generación de F.Xa de un anticuerpo biespecífico, se descubrió que los siguientes aminoácidos son importantes: en la cadena H de anticuerpo anti-F.IXa humano, isoleucina en la posición 34, asparagina, glutamina o serina en la posición 35, serina en la posición 49, arginina en la posición 61, ácido glutámico en la posición 62, serina o treonina en la posición 96, lisina o arginina en la posición 98, serina o ácido glutámico en la posición 99, fenilalanina o tirosina en la posición 100, glicina en la posición 100b, tirosina en la posición 102 y similares; en la cadena H de anticuerpo anti-F.X humano, ácido aspártico en la posición 35, arginina en la posición 53, lisina en la posición 73, glicina en la posición 76, lisina o arginina en la posición 96, tirosina en la posición 98, tirosina en la posición 100, histidina en la posición 100a y similares; en la cadena L de anticuerpo comúnmente compartida, lisina o arginina en la posición 27, ácido glutámico en la posición 30, arginina en la posición 31, glutamina en la posición 32, arginina o glutamina en la posición 50, serina en la posición 52, arginina en la posición 53, lisina en la posición 54, ácido glutámico en la posición 55, serina en la posición 92, serina en la posición 93, prolina en la posición 94, prolina en la posición 95, y similares (los aminoácidos de la región variable se numeran mediante numeración de Kabat (Kabat EA et al. 1991. Sequences of Proteins of Immunological Interest. NIH)).

20 Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas que tienen una elevada actividad de sustitución del F.VIII de manera funcional, que son anticuerpos que reconocen tanto una enzima como su sustrato. Además, la presente invención proporciona moléculas de unión a antígeno multiespecíficas con una elevada actividad de sustitución del F.VIII de manera funcional y una baja acción inhibitoria de F.Xasa, que son anticuerpos que reconocen tanto una enzima como su sustrato.

Dado que generalmente los anticuerpos humanizados pueden tener una alta estabilidad en la sangre y baja inmunogenicidad, los anticuerpos multiespecíficos de la presente invención pueden ser muy prometedores como fármacos.

30 LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA

35 <120> MOLÉCULAS DE UNIÓN A ANTÍGENO MULTIESPECÍFICAS QUE SUSTITUYEN LA FUNCIÓN DEL FACTOR VIII DE COAGULACIÓN SANGUÍNEA

<130> C1-A1007P

40 <150> JP 2010-257022
<151> 17/11/2010

<160> 179

45 <170> PatentIn versión 3.4

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

50 <213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

55 <400> 1

ES 2 660 151 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg His Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val

ES 2 660 151 T3

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 2
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 2

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe

ES 2 660 151 T3

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 3
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val

ES 2 660 151 T3

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 4
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 4

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro

ES 2 660 151 T3

	195					200							205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	
	210					215					220					
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	
225					230					235					240	
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	
				245					250					255		
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	
			260					265					270			
Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	
		275					280					285				
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	
	290					295					300					
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	
305					310					315					320	
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
				325					330					335		
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
			340					345					350			
Ser	Gln	Cys	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Ser	Cys	Ala	Val	
		355					360					365				
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
	370					375					380					
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	
385					390					395					400	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Val	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
				405					410					415		
Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
			420					425					430			
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu					
		435					440									

<210> 5

ES 2 660 151 T3

<211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 5

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro

10

ES 2 660 151 T3

<220>

<223> secuencia artificial

<400> 6

5

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

ES 2 660 151 T3

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 Asn Ile Tyr Lys Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr
 85 90 95
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205
 Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 9
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> secuencia artificial

5

10

ES 2 660 151 T3

<400> 9

```

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 Asn Ile Tyr Lys Asn
          20           25           30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
          100          105          110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130          135          140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
          165          170          175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
          180          185          190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195          200          205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

5 <210> 10
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>

ES 2 660 151 T3

<223> secuencia artificial

<400> 10

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

ES 2 660 151 T3

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 11
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 11

ES 2 660 151 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

ES 2 660 151 T3

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 12
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 12

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

ES 2 660 151 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Thr Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

ES 2 660 151 T3

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 13
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 13

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

ES 2 660 151 T3

Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

ES 2 660 151 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 14
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 14

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

ES 2 660 151 T3

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

ES 2 660 151 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440 445

<210> 15
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

ES 2 660 151 T3

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

ES 2 660 151 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 16
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

ES 2 660 151 T3

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220
 Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

ES 2 660 151 T3

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Cys
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 17
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

ES 2 660 151 T3

Ala Arg Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

ES 2 660 151 T3

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

<210> 18
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 18

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

ES 2 660 151 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
 210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
 225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
 260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

ES 2 660 151 T3

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 19
 <211> 448
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 19

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125

ES 2 660 151 T3

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

ES 2 660 151 T3

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

<210> 20
<211> 448
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

<400> 20

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
130 135 140

ES 2 660 151 T3

Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160

Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175

Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190

Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
195 200 205

Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys
210 215 220

Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

ES 2 660 151 T3

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

<210> 21
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 21

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly 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 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

ES 2 660 151 T3

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

ES 2 660 151 T3

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
 435 440

<210> 22
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 22

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

ES 2 660 151 T3

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

ES 2 660 151 T3

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

5 <210> 23
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 23

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

ES 2 660 151 T3

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

ES 2 660 151 T3

<211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 24

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ser	Glu	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Asn
			20					25					30		
Asn	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Asn	Glu	Glu	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Arg	Val	Ile	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	His	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Arg	Lys	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Glu	Trp	Gly	Glu	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro
		195					200					205			

10

ES 2 660 151 T3

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 25
 <211> 444
 <212> PRT

ES 2 660 151 T3

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

5

<400> 25

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

ES 2 660 151 T3

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440

<210> 26
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

ES 2 660 151 T3

<400> 26

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240

ES 2 660 151 T3

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 27
 <211> 444
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 27

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

ES 2 660 151 T3

1				5						10					15
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asp	Asn
			20					25					30		
Asn	Met	Asp	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Asp	Ile	Asn	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Asn	Glu	Glu	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Arg	Val	Ile	Met	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Thr	Asp	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	His	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Arg	Lys	Ser	Tyr	Gly	Tyr	His	Leu	Asp	Glu	Trp	Gly	Glu	Gly
			100					105					110		
Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	

ES 2 660 151 T3

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 340 345 350

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 420 425 430

Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440

<210> 28
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 28

ES 2 660 151 T3

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 Lys Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 29
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>

5

ES 2 660 151 T3

<223> secuencia artificial

<400> 29

```

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
20           25           30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100          105          110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130          135          140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145          150          155          160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165          170          175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180          185          190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195          200          205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

```

5

<210> 30
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

ES 2 660 151 T3

<220>

<223> secuencia artificial

<400> 30

5

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 31

<211> 214

<212> PRT

10

ES 2 660 151 T3

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

5

<400> 31

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 32

<211> 214

10

ES 2 660 151 T3

<212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 32

```

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20                               25                               30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50                               55                               60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                               70                               75                               80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
85                               90

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100                              105                              110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130                              135                              140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145                              150                              155                              160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165                              170                              175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180                              185                              190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195                              200                              205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210
    
```

ES 2 660 151 T3

<210> 33
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

<400> 33

ES 2 660 151 T3

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 34
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

ES 2 660 151 T3

<220>

<223> secuencia artificial

<400> 34

5

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

10

<210> 35

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

ES 2 660 151 T3

<220>

<223> secuencia artificial

<400> 35

5

```

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

```

<210> 36

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial

10

<220>

<223> secuencia artificial

15

<400> 36

```

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

```

ES 2 660 151 T3

20

25

30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 37
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 37

ES 2 660 151 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

- <210> 38
- <211> 123
- <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- <223> secuencia artificial

- <400> 38

ES 2 660 151 T3

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

Asp Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ala Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly His Asn Tyr Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 39
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 39

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

ES 2 660 151 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 41
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 41

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 42
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 42

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

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

ES 2 660 151 T3

20

25

30

Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly His Asn Phe Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

<400> 43

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
100 105 110

ES 2 660 151 T3

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 44
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 44

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Ser Pro Ser Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Arg Arg Glu Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 45
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 45

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

25 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly 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 Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 47
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 47

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 48
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 48

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

ES 2 660 151 T3

20

25

30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Arg Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 49
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 49

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 50
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 50

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 51
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 51

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

ES 2 660 151 T3

20

25

30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 52
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 52

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

5 <210> 53
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 53

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 54
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 54

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn

ES 2 660 151 T3

20

25

30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 55
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 55

ES 2 660 151 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
 20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
 50 55 60

Gln Asp Arg Val Ile Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr His Cys
 85 90 95

Ala Arg Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu Trp Gly Glu Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 56
- <211> 106
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> secuencia artificial
- 10 <400> 56

ES 2 660 151 T3

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 Asn Ile Tyr Lys Asn
 20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 57
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 57

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 Asn Ile Tyr Lys Asn
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile

ES 2 660 151 T3

35

40

45

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

<400> 58

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 Lys Asn Ile Glu Arg Asn
20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

15

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial

20

<220>
<223> secuencia artificial

ES 2 660 151 T3

<400> 59

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

5 <210> 60
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 60

ES 2 660 151 T3

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

- <210> 61
- <211> 107
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- <223> secuencia artificial
- <400> 61

ES 2 660 151 T3

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
 20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 62
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 62

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
 20 25 30

15

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

Tyr Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

ES 2 660 151 T3

<210> 63
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 63
 10
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 64
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> secuencia artificial
 20
 <400> 64

ES 2 660 151 T3

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 Arg Asn Ile Glu Arg Gln
 20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

<210> 65
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 65

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

ES 2 660 151 T3

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110
 Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140
 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175
 Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220
 Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu
 325

ES 2 660 151 T3

<211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 66

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr
65					70					75					80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85					90						95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
			100					105					110		
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
		115					120					125			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
	130					135					140				
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
145					150					155					160
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe
				165					170					175	
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
			180					185					190		
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu
		195					200					205			

10

ES 2 660 151 T3

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu
 325

<210> 67
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 67

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

ES 2 660 151 T3

				85						90					95	
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Ser	Cys	Pro	Ala	Pro	
			100					105					110			
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
		115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
	130					135					140					
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
145					150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	
				165					170					175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
			180					185					190			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
		195					200					205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
	210					215					220					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Lys	Glu	Met	Thr	Lys	
225					230					235					240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
				245					250					255		
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
			260					265					270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
		275					280					285				
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
	290					295					300					
Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	
305					310					315					320	
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu												
				325												

ES 2 660 151 T3

<211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 68

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

10

ES 2 660 151 T3

210	215	220															
Glu 225	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 230	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln 235	Lys	Glu	Met	Thr	Lys 240		
Asn	Gln	Val	Ser	Leu 245	Thr	Cys	Leu	Val	Lys 250	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 255		
Ile	Ala	Val	Glu 260	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly 265	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys 270		
Thr	Thr	Pro 275	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp 280	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 285		
Lys	Leu 290	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly 300	Asn	Val	Phe	Ser		
Cys 305	Ser	Val	Met	His	Glu 310	Ala	Leu	His	Asn	His 315	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 320		
Leu	Ser	Leu	Ser	Leu 325													

5 <210> 69
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 69

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

ES 2 660 151 T3

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 70
 <211> 325

ES 2 660 151 T3

<212> PRT
 <213> Artificial

5 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 70

```

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
          20          25          30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65          70          75          80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
          100          105          110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
          115          120          125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130          135          140

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
          165          170          175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
          180          185          190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
          195          200          205

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

10

ES 2 660 151 T3

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Lys Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 71
<211> 325
<212> PRT
<213> Artificial

5

<220>
<223> secuencia artificial

10

<400> 71

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

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

ES 2 660 151 T3

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

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

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

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu
 325

<210> 72
 <211> 325
 <212> PRT

ES 2 660 151 T3

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

5

<400> 72

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

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

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

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

ES 2 660 151 T3

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn Arg Tyr Thr Gln Glu Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 73
 <211> 325
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

<400> 73

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

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

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

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

ES 2 660 151 T3

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

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

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

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

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Glu Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Pro
 325

<210> 74
 <211> 107
 <212> PRT

ES 2 660 151 T3

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

5

<400> 74

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

10

<210> 75

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial

15

<220>

<223> secuencia artificial

<400> 75

Tyr Tyr Asp Met Ala
1 5

20

<210> 76

<211> 17

<212> PRT

25

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

30

<400> 76

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

Gly

<210> 77

ES 2 660 151 T3

<211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 77

10

Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 78
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> secuencia artificial

20

<400> 78

Tyr Tyr Asp Met Ala
 1 5

<210> 79
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

25

<220>
 <223> secuencia artificial

30

<400> 79

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

Gly

35

<210> 80
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

40

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 80

45

Arg Ala Gly His Asn Leu Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
 1 5 10

<210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

50

<220>
 <223> secuencia artificial

55

<400> 81

ES 2 660 151 T3

Tyr Tyr Asp Met Ala
1 5

5 <210> 82
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> secuencia artificial
<400> 82

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

Gly

15 <210> 83
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> secuencia artificial
<400> 83

25 Arg Ala Gly His Asn Phe Gly Ala Gly Trp Tyr Phe Asp Phe
1 5 10

30 <210> 84
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> secuencia artificial
<400> 84

Tyr Tyr Asp Met Ala
1 5

40 <210> 85
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> secuencia artificial
<400> 85

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

Gly

50 <210> 86
<211> 14
<212> PRT

ES 2 660 151 T3

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 100

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

Gly

10 <210> 101
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> secuencia artificial

20 <400> 101

Arg Ser Gly Lys Ser Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

25 <210> 102
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 102

Tyr Tyr Asp Ile Gln
1 5

35 <210> 103
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 103

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

Gly

45 <210> 104
<211> 14
<212> PRT
50 <213> Artificial

<220>
<223> secuencia artificial

ES 2 660 151 T3

<400> 104

Arg Ser Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

5 <210> 105
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 105

Tyr Tyr Asp Ile Gln
 1 5

15 <210> 106
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> secuencia artificial

25 <400> 106

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

Gly

30 <210> 107
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 107

Arg Thr Gly Arg Glu Tyr Gly Gly Gly Trp Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

40 <210> 108
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 108

Asp Asn Asn Met Asp
 1 5

50 <210> 109
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 660 151 T3

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 109

5

	Asp	Ile	Asn	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Asn	Glu	Glu	Phe	Gln
	1				5					10					15	

Asp

10

<210> 110
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

15

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 110

20

			Arg	Lys	Ser	Tyr	Gly	Tyr	His	Leu	Asp	Glu
			1				5					10

25

<210> 111
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

30

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 111

35

					Asp	Asn	Asn	Met	Asp
					1				5

40

<210> 112
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 112

	Asp	Ile	Asn	Thr	Arg	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Tyr	Asn	Glu	Glu	Phe	Gln
	1				5					10					15	

Asp

45

<210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

50

<220>
 <223> secuencia artificial

<400> 113

55

			Arg	Lys	Ser	Tyr	Gly	Tyr	Tyr	Leu	Asp	Glu
			1				5					10

ES 2 660 151 T3

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

5 <210> 119
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> secuencia artificial
 10 <400> 119

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
 1 5 10

15 <210> 120
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 120

Asp Asn Asn Met His
 1 5

25 <210> 121
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> secuencia artificial
 35 <400> 121

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

40 <210> 122
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 122

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu
 1 5 10

50 <210> 123
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 660 151 T3

<220>
 <223> secuencia artificial

5 <400> 123

Asp Asn Asn Met Asp
 1 5

10 <210> 124
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 124

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

20 <210> 125
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 125

Arg Lys Ser Tyr Gly Asn His Leu Asp Glu
 1 5 10

30 <210> 126
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> secuencia artificial

40 <400> 126

Asp Asn Asn Met Asp
 1 5

45 <210> 127
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 127

ES 2 660 151 T3

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

5 <210> 128
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 128

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr Tyr Leu Asp Glu
1 5 10

15 <210> 129
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 129

Asp Asn Asn Met Asp
1 5

25 <210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> secuencia artificial

35 <400> 130

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
1 5 10 15

Asp

40 <210> 131
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 131

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu
1 5 10

50 <210> 132
<211> 5

ES 2 660 151 T3

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
 1 5 10 15

Asp

5 <210> 137
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> secuencia artificial
 10 <400> 137

Arg Lys Ser Tyr Gly Tyr His Leu Asp Glu
 1 5 10

15 <210> 138
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 138

Lys Ala Ser Gln Asn Ile Tyr Lys Asn Leu Ala
 1 5 10

25 <210> 139
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> secuencia artificial
 35 <400> 139

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
 1 5

40 <210> 140
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 140

Gln Gln Tyr Tyr Ser Gly Leu Thr
 1 5

50 <210> 141
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Artificial
 55 <220>

ES 2 660 151 T3

<223> secuencia artificial

<400> 146

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

<210> 147
<211> 11
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> secuencia artificial

15 <400> 147

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala
1 5 10

<210> 148
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> secuencia artificial

<400> 148

Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser
1 5

30 <210> 149
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 149

40 Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 150
45 <211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
50 <223> secuencia artificial

<400> 150

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala
1 5 10

55 <210> 151
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

60 <220>

ES 2 660 151 T3

<223> secuencia artificial

<400> 151

5 Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser
1 5

<210> 152

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

15 <400> 152

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 153

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

20 <220>

25 <223> secuencia artificial

<400> 153

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
1 5 10

30 <210> 154

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial

35 <220>

<223> secuencia artificial

<400> 154

40 <220>

Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser
1 5

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial

45 <220>

<223> secuencia artificial

50 <400> 155

Gln Gln Tyr Ser Ser Pro Pro Leu Thr
1 5

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial

55 <220>

60 <220>

ES 2 660 151 T3

<223> secuencia artificial

<400> 156

5 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
 1 5 10

<210> 157

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

15 <400> 157

 Gln Ala Ser Arg Lys Glu Ser
 1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

20 <213> Artificial

<220>

25 <223> secuencia artificial

<400> 158

 Gln Gln Tyr Ser Asp Pro Pro Leu Thr
 1 5

<210> 159

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Artificial

<220>

35 <223> secuencia artificial

<400> 159

40 Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
 1 5 10

<210> 160

<211> 7

<212> PRT

45 <213> Artificial

<220>

50 <223> secuencia artificial

<400> 160

 Arg Ala Ser Arg Lys Glu Ser
 1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

55 <213> Artificial

<220>

60

ES 2 660 151 T3

<223> secuencia artificial

<400> 161

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

<210> 162
<211> 11
<212> PRT
10 <213> Artificial

<220>
<223> secuencia artificial

15 <400> 162

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Gln Leu Ala
1 5 10

<210> 163
20 <211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
25 <223> secuencia artificial

<400> 163

Arg Ala Asp Arg Lys Glu Ser
1 5

30 <210> 164
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 164

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

<210> 165
45 <211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 165

ES 2 660 151 T3

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

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

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Glu Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Arg Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr 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 Gly Gly Gln Gly Tyr Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Glu Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 166
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 166

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Asn Thr Lys Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Ile Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

10

ES 2 660 151 T3

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Arg Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 167
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 167

Asp Ile Val 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 Asn Val Gly Thr Ala
 20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Asn Tyr Ile Thr
 85 90 95

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

10

<210> 168
 <211> 326
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

15

<400> 168

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

20

ES 2 660 151 T3

50						55										60
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	
65					70					75						80
Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	
			85						90					95		
Arg	Val	Glu	Ser	Lys	Tyr	Gly	Pro	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	
			100					105					110			
Glu	Phe	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	
		115					120					125				
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	
130						135					140					
Asp	Val	Ser	Gln	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	
145					150					155					160	
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	
				165					170					175		
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	
			180					185					190			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	
		195					200					205				
Pro	Ser	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	
	210					215					220					
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	
225					230					235					240	
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	
				245					250					255		
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	
			260					265					270			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	
		275					280					285				
Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Glu	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	
	290					295					300					

ES 2 660 151 T3

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

5 <210> 169
<211> 107
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 169

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

10 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

15 <210> 170
<211> 444
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> secuencia artificial

20 <400> 170

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

ES 2 660 151 T3

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50 55 60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly 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 Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

ES 2 660 151 T3

290

295

300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Gln Cys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Val Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu
435 440

<210> 171

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> secuencia artificial

10

<400> 171

ES 2 660 151 T3

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Glu Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 172
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Artificial

5

<220>
 <223> secuencia artificial

10

ES 2 660 151 T3

<400> 172

```

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Asn
20          25          30

Asn Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45

Gly Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe
50          55          60

Gln Asp Arg Val Thr Met Thr Ile Asp Lys Ser Thr Gly Thr Ala Tyr
65          70          75

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

Ala Arg Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu Trp Gly Glu Gly
100         105         110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

5 <210> 173
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial

<400> 173

ES 2 660 151 T3

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 Arg Asn Ile Glu Arg Asn
 20 25 30

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

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

Ser Arg Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

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

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

5 <210> 174
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 174

Asp Asn Asn Met Asp
 1 5

15 <210> 175
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> secuencia artificial
 <400> 175

Asp Ile Asn Thr Arg Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Glu Glu Phe Gln
 1 5 10 15

25 Asp
 30 <210> 176
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> secuencia artificial

ES 2 660 151 T3

<400> 176

Arg Arg Ser Tyr Gly Tyr Tyr His Asp Glu
1 5 10

5 <210> 177
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 177

Lys Ala Ser Arg Asn Ile Glu Arg Asn Leu Ala
1 5 10

15 <210> 178
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> secuencia artificial

25 <400> 178

Ser Ala Ser Arg Lys Glu Ser
1 5

30 <210> 179
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> secuencia artificial

<400> 179

Gln Gln Tyr Tyr Ser Pro Pro Leu Thr
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo multiespecífico que sustituye de manera funcional al factor VIII de coagulación sanguínea, que comprende un primer polipéptido que comprende un primer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea y un tercer polipéptido que comprende un tercer sitio de unión a antígeno que reconoce el factor IX de coagulación sanguínea y/o el factor IX activado de coagulación sanguínea, así como un segundo polipéptido que comprende un segundo sitio de unión a antígeno que reconoce al factor X de coagulación sanguínea y un cuarto polipéptido que comprende un cuarto sitio de unión a antígeno que reconoce al factor X de coagulación sanguínea, en el que el primer polipéptido y el tercer polipéptido comprenden cada uno un sitio de unión a antígeno de una cadena H o una cadena L de un anticuerpo frente al factor IX de coagulación sanguínea o el factor IX activado de coagulación sanguínea, respectivamente; y el segundo polipéptido y el cuarto polipéptido comprende cada uno un sitio de unión a antígeno de una cadena H o de una cadena L de un anticuerpo frente al factor X de coagulación sanguínea, respectivamente, en el que

(a) el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11) y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de la cadena H que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11):

(a1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 75, 76 y 77 (CDR de la cadena H de Q1), respectivamente;

(a2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 78, 79 y 80 (CDR de la cadena H de Q31), respectivamente;

(a3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 81, 82 y 83 (CDR de la cadena H de Q64), respectivamente;

(a4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 84, 85 y 86 (CDR de la cadena H de Q85), respectivamente;

(a5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 87, 88 y 89 (CDR de la cadena H de Q153), respectivamente;

(a6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 90, 91 y 92 (CDR de la cadena H de Q354), respectivamente;

(a7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 93, 94 y 95 (CDR de la cadena H de Q360), respectivamente;

(a8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 96, 97 y 98 (CDR de la cadena H de Q405), respectivamente;

(a9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 99, 100 y 101 (CDR de la cadena H de Q458), respectivamente;

(a10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 102, 103 y 104 (CDR de la cadena H de Q460), respectivamente;

(a11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 105, 106 y 107 (CDR de la cadena H de Q499), respectivamente;

(b1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 108, 109 y 110 (CDR de la cadena H de J232), respectivamente;

(b2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 111, 112 y 113 (CDR de la cadena H de J259), respectivamente;

(b3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 114, 115 y 116 (CDR de la cadena H de J268), respectivamente;

(b4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 117, 118 y 119 (CDR de la cadena H de J300), respectivamente;

(b5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 120, 121 y 122 (CDR de la cadena H de J321), respectivamente;

(b6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de la cadena H de las SEQ ID NO: 123, 124 y 125 (CDR de la cadena H de J326), respectivamente;

(b7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 126, 127 y 128 (CDR de la cadena H de J327), respectivamente;

(b8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 129, 130 y 131 (CDR de la cadena H de J339), respectivamente;

(b9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 132, 133 y 134 (CDR de la cadena H de J344), respectivamente;

(b10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 135, 136 y 137 (CDR de la cadena H de J346), respectivamente; y

(b11) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR 1, 2 y 3 de una cadena H de las SEQ ID NO: 174, 175 y 176 (CDR de la cadena H de J142), respectivamente; o

(b) el sitio de unión a antígeno del primer polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una

región variable de cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (a1) a (a11) y el sitio de unión a antígeno del segundo polipéptido comprende un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de la cadena H que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (b1) a (b11):

- 5
- (a1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 35 (región variable de cadena H de Q1);
- (a2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 36 (región variable de cadena H de Q31);
- 10 (a3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 37 (región variable de cadena H de Q64);
- (a4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 38 (región variable de cadena H de Q85);
- (a5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 39 (región variable de cadena H de Q153);
- 15 (a6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 40 (región variable de cadena H de Q354);
- (a7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 41 (región variable de cadena H de Q360);
- 20 (a8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 42 (región variable de cadena H de Q405);
- (a9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 43 (región variable de cadena H de Q458);
- 25 (a10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 44 (región variable de cadena H de Q460);
- (a11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 45 (región variable de cadena H de Q499);
- (b1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 46 (región variable de cadena H de J232);
- 30 (b2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 47 (región variable de cadena H de J259);
- (b3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 48 (región variable de cadena H de J268);
- (b4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 49 (región variable de cadena H de J300);
- 35 (b5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 50 (región variable de cadena H de J321);
- (b6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 51 (región variable de cadena H de J326);
- 40 (b7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 52 (región variable de cadena H de J327);
- (b8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 53 (región variable de cadena H de J339);
- 45 (b9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 54 (región variable de cadena H de J344);
- (b10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 55 (región variable de cadena H de J346); y
- (b11) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena H de SEQ ID NO: 172 (región variable de cadena H de J142), en el que

- 50
- (a) los sitios de unión a antígeno incluidos en el tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de unión a antígeno que comprende las CDR de cadena L que consisten en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (c1) a (c10):

- 55 (c1) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 138, 139 y 140 (CDR de la cadena L de L2), respectivamente;
- (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 141, 142 y 143 (CDR de la cadena L de L45), respectivamente;
- 60 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 144, 145 y 146 (CDR de la cadena L de L248), respectivamente;
- (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 147, 148 y 149 (CDR de la cadena L de L324), respectivamente;
- (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 150, 151 y 152 (CDR de la cadena L de L334), respectivamente;
- 65 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 153, 154 y 155 (CDR de la cadena L de L377), respectivamente;

(c7) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 156, 157 y 158 (CDR de la cadena L de L404), respectivamente;
 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 159, 160 y 161 (CDR de la cadena L de L406), respectivamente;
 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 137, 138 y 139 (CDR de la cadena L de L408), respectivamente;
 y
 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende las secuencias de aminoácidos de las CDR1, 2 y 3 de una cadena L de las SEQ ID NO: 177, 178 y 179 (CDR de la cadena L de L180), respectivamente;

(b) los sitios de unión a antígeno incluidos en el tercer polipéptido y en el cuarto polipéptido comprenden un sitio de unión a antígeno que comprende una región variable de la cadena L que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de los siguientes (c1) a (c 10):

(c1) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 56 (región variable de cadena L de L2);
 (c2) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 57 (región variable de cadena L de L45);
 (c3) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 58 (región variable de cadena L de L248);
 (c4) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 59 (región variable de cadena L de L324);
 (c5) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 60 (región variable de cadena L de L334);
 (c6) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 61 (región variable de cadena L de L377);
 (c7) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 62 (región variable de cadena L de L404);
 (c8) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 63 (región variable de cadena L de L406);
 (c9) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 64 (región variable de cadena L de L408); y
 (c10) un sitio de unión a antígeno que comprende una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena L de SEQ ID NO: 173 (región variable de cadena L de L180),

en el que la sustitución de manera funcional del factor VIII de coagulación sanguínea es resultado de una actividad que promueve la generación del factor X activado de coagulación sanguínea (F.Xa) mayor que la actividad de un anticuerpo biespecífico hA69-KQ/hB26-PF/hAL-AQ que comprende una cadena H que comprende las SEQ ID NO: 165 y 166 y una cadena L comúnmente compartida que comprende la SEQ ID NO: 167.

2. El anticuerpo multiespecífico de la reivindicación 1, en donde

(a) el primer y segundo polipéptido comprenden adicionalmente una región constante de cadena H de anticuerpo, y el tercer y cuarto polipéptido comprenden una región constante de cadena L de anticuerpo; o
 (b) el primer y segundo polipéptido comprenden una región constante de cadena H de anticuerpo y el tercer y cuarto polipéptido comprenden una región constante de cadena L de anticuerpo y en donde el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida.

3. El anticuerpo multiespecífico de la reivindicación 2, en donde

(a) el primer polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en los siguientes (d1) a (d6) o el grupo que consiste en los siguientes (d7) a (d9) y el segundo polipéptido comprende una región constante de cadena H de anticuerpo que consiste en una cualquiera de las secuencias de aminoácidos seleccionadas de un grupo diferente del primer polipéptido anteriormente mencionado:

(d1) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 65;
 (d2) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 66;
 (d3) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 67;
 (d4) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 68;
 (d5) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 69;
 (d6) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 70;
 (d7) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 71;
 (d8) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 72; y

(d9) una región constante de cadena H de la SEQ ID NO: 73;

(b) el tercer y el cuarto polipéptido comprenden la región constante de cadena L de anticuerpo que consiste en la siguiente secuencia de aminoácidos de:

5

(e) una región constante de cadena L de la SEQ ID NO: 74; o

(c) el primer polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (a1) a (a14), el segundo polipéptido comprende una cadena H de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (b1) a (b12), y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido comprenden una cadena L de anticuerpo cualquiera seleccionada de los siguientes (c1) a (c10):

10

(a1) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1;

15

(a2) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2;

(a3) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3;

(a4) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10;

(a5) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11;

(a6) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12;

20

(a7) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13;

(a8) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14;

(a9) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 15;

(a10) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16;

(a11) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 17;

25

(a12) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 18;

(a13) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 19;

(a14) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 20;

(b1) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4;

(b2) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5;

30

(b3) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6;

(b4) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7;

(b5) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 21;

(b6) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22;

(b7) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 23;

35

(b8) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 24;

(b9) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25;

(b10) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 26;

(b11) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 27;

(b12) una cadena H de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170;

40

(c1) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 8;

(c2) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9;

(c3) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28;

(c4) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 29;

(c5) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 30;

45

(c6) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31;

(c7) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32;

(c8) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 33;

(c9) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34; y

(c10) una cadena L de anticuerpo que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 171.

50

4. Un anticuerpo biespecífico de una cualquiera de las siguientes (a) a (u):

(a) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

55

(b) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 9;

60

(c) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 8;

65

(d) un anticuerpo biespecífico, en el que el primer polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente

aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, el segundo polipéptido es una cadena H que consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 y el tercer polipéptido y el cuarto polipéptido son una cadena L comúnmente compartida de la SEQ ID NO: 171.

- 5 5. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo multiespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4.
6. Un vector insertado con el ácido nucleico de la reivindicación 5.
- 10 7. Una célula que comprende el ácido nucleico de la reivindicación 5 o el vector de la reivindicación 6.
8. Un método para producir el anticuerpo multiespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4 mediante el cultivo de la célula de la reivindicación 7.
- 15 9. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo multiespecífico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. La composición de la reivindicación 9, que es una composición farmacéutica para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la hemorragia, una enfermedad que acompaña a una hemorragia o una enfermedad causada por una hemorragia.
- 20 11. La composición para su uso de la reivindicación 10, en donde la hemorragia, la enfermedad que acompaña a la hemorragia o la enfermedad provocada por la hemorragia es una enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o del factor VIII activado de coagulación sanguínea.
- 25 12. La composición para su uso de la reivindicación 11, en donde
- (a) la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la hemofilia A;
- 30 (b) la enfermedad que desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es una enfermedad que presenta la aparición de un inhibidor contra el factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea;
- 35 (c) la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso o deficiencia en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la hemofilia adquirida; o
- (d) la enfermedad que se desarrolla y/o progresa debido a un descenso en la actividad del factor VIII de coagulación sanguínea y/o el factor VIII activado de coagulación sanguínea es la enfermedad de von Willebrand.
- 40 13. Un kit, que comprende al menos la molécula de unión a antígeno multiespecífica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o el anticuerpo biespecífico de la reivindicación 4 o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12.

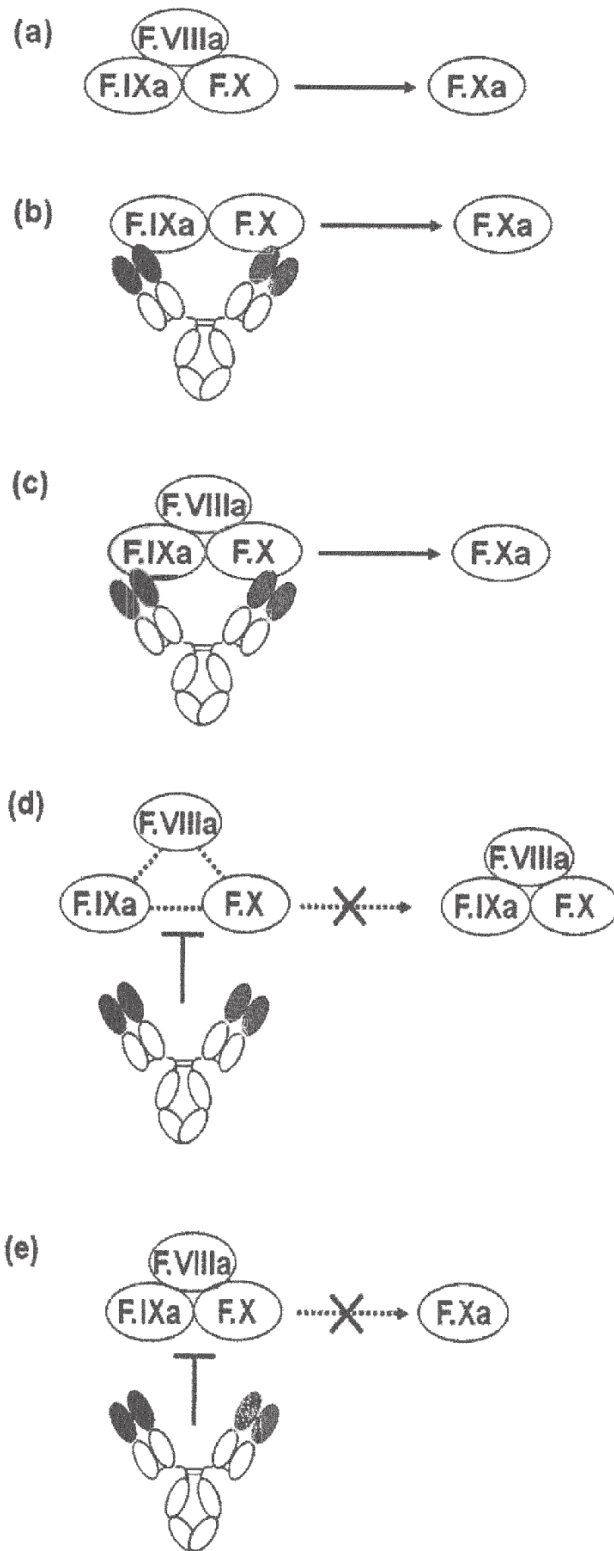


FIG. 1

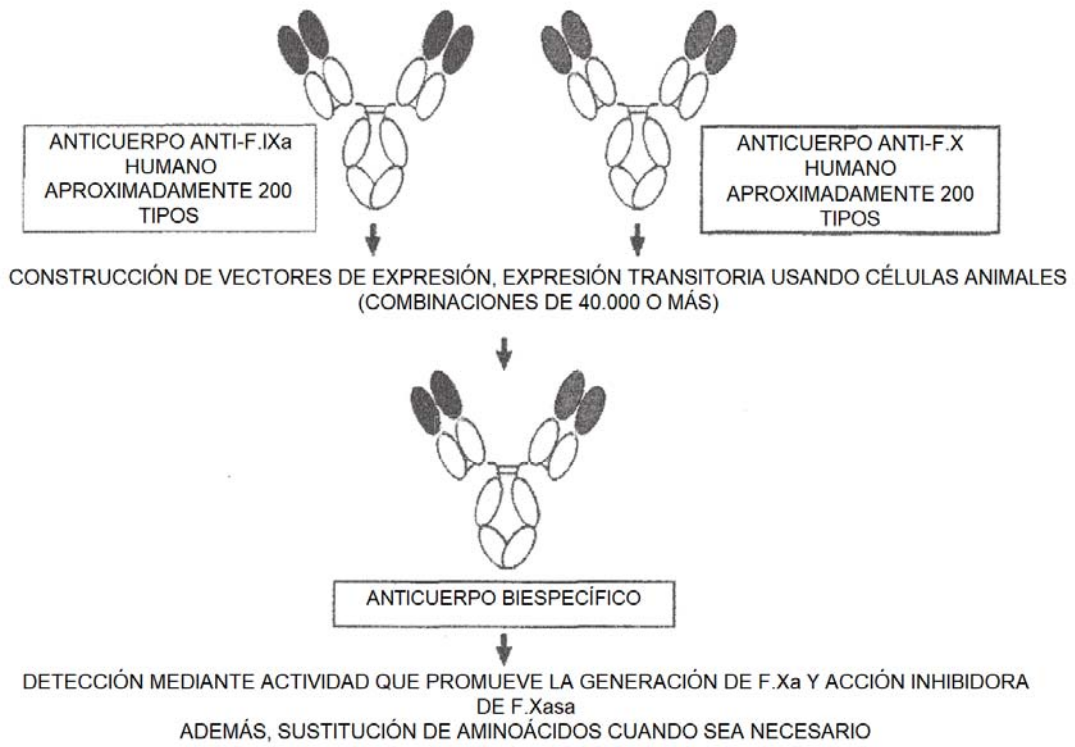


FIG. 2

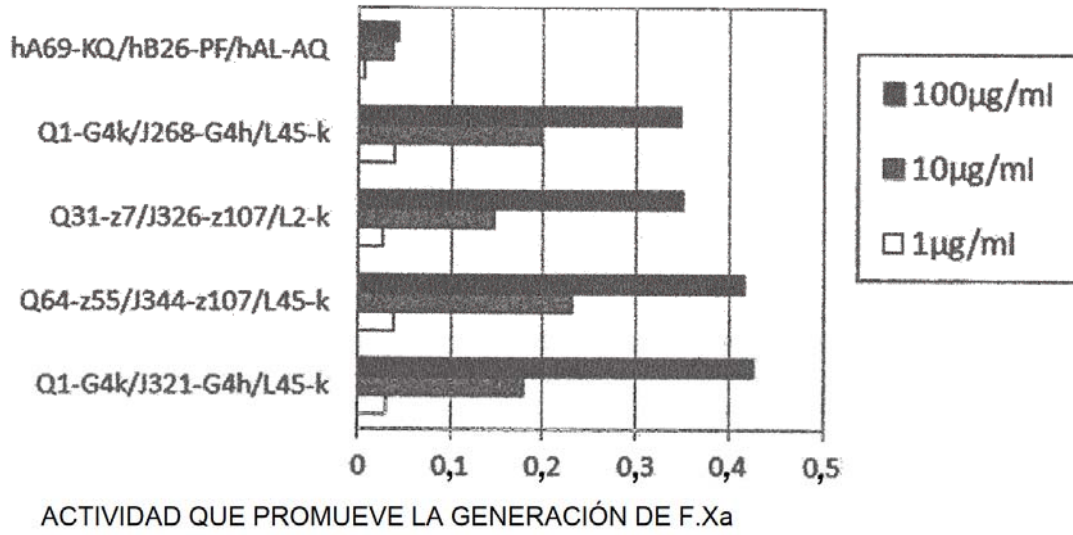


FIG. 3

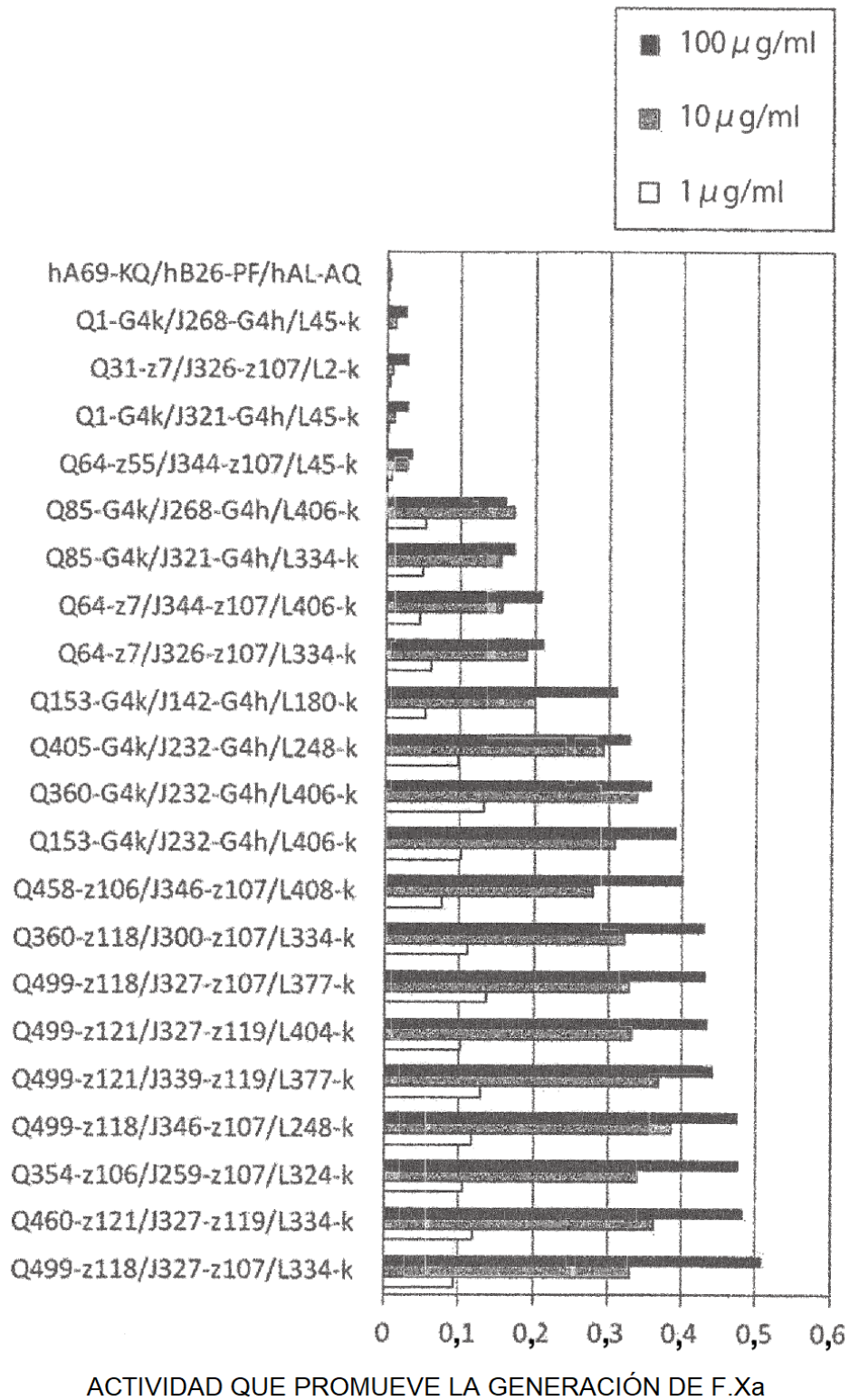


FIG. 4

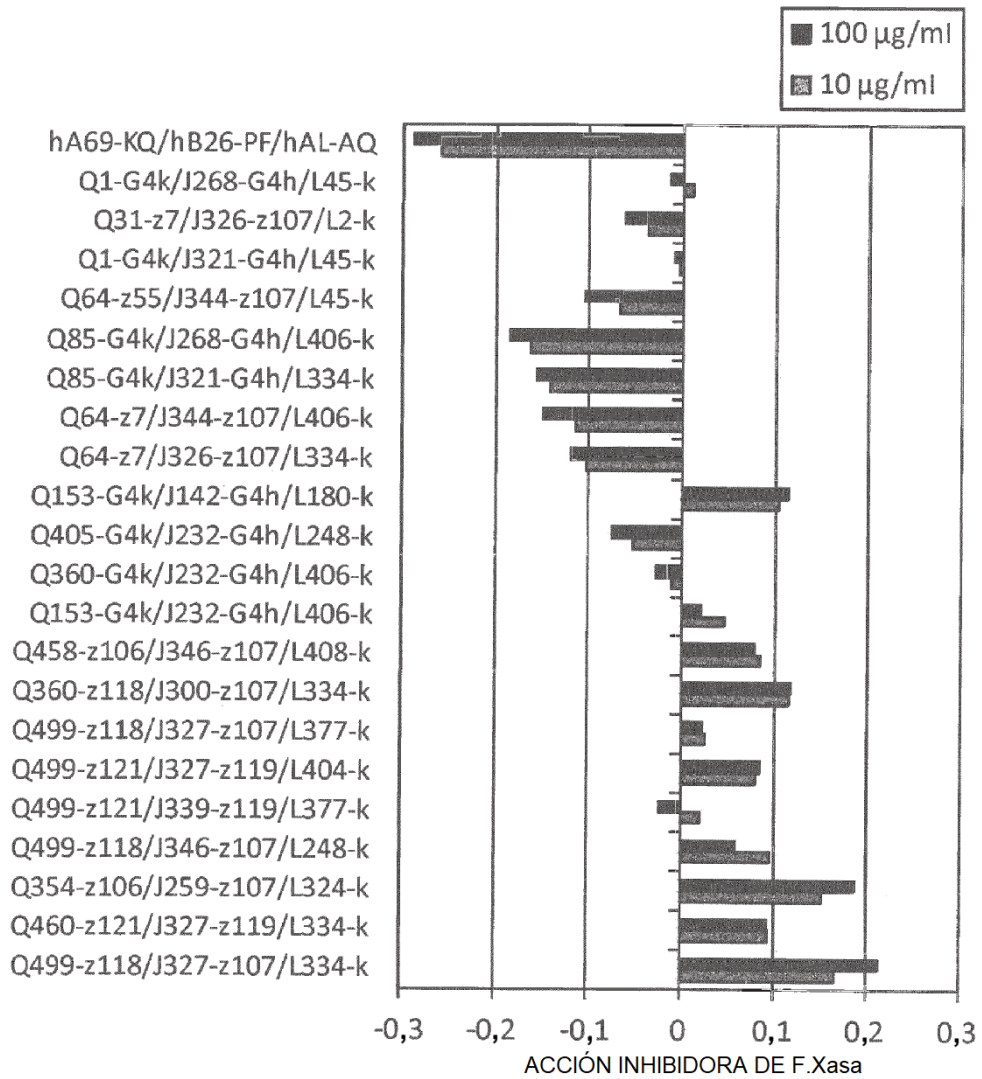


FIG. 5

		CDR 2										FR 3																																							
		5					6					7					8					9																													
Nombre	Ref	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3	4															
J268	J268	D	I	N	T	-	R	S	G	S	I	Y	N	E	E	F	Q	D	-	-	-	R	V	I	M	T	V	D	K	S	T	G	T	A	Y	M	E	L	S	L	R	S	E	D	T	A	Y	H	C	A	R
J321	J268										
J326	J268											
J344	J268											
J232	J268											
J259	J268											
J346	J268											
J300	J268											
J327	J268											
J339	J268											
J142	J268											

		CDR 3										FR 4																												
		9					10					11																												
Nombre	Ref	5	6	7	8	9	0	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	2	3	4	5	6	7	8	9	0	1	2	3									
J268	J268	R	K	S	R	C	Y	H	L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	E	W	G	E	G	T	L	V	T	V	S	S							
J321	J268	
J326	J268	
J344	J268	
J232	J268
J259	J268
J346	J268
J300	J268
J327	J268
J339	J268
J142	J268

FIG. 6C

