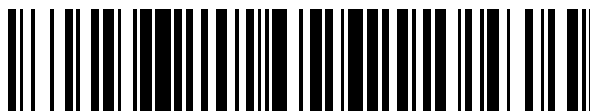


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 166**

51 Int. Cl.:

C07K 7/08 (2006.01)
C07K 14/475 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 49/00 (2006.01)
A61K 51/08 (2006.01)
C07K 14/00 (2006.01)
B82Y 5/00 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2004** **E 15157779 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018** **EP 2949658**

54 Título: **Péptidos que se unen específicamente al receptor de HGF (cMet) y usos de los mismos**

30 Prioridad:

03.03.2003 US 451588 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
30.11.2018

73 Titular/es:

DYAX CORP. (50.0%)
300 Shire Way
Lexington, MA 02421 , US y
BRACCO SUISSE SA (50.0%)

72 Inventor/es:

SATO, AARON K.;
DRANSFIELD, DANIEL T. y
LADNER, ROBERT C.

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 692 166 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

Péptidos que se unen específicamente al receptor de HGF (cMet) y usos de los mismos

5 **Antecedentes de la invención**

El factor de crecimiento de hepatocitos (también conocido como factor de dispersión) es un factor de crecimiento multifuncional implicado en diversos procesos fisiológicos tales como embriogénesis, curación de heridas y angiogénesis. Ha resultado evidente que HGF, a través de interacciones con su receptor de alta afinidad (cMet), está implicado en el crecimiento, la invasión y metástasis tumoral. De hecho, se ha demostrado la actividad y/o expresión de cMet desregulada (por ejemplo, la sobreexpresión de cMet en epitelio neoplásico de adenomas colorrectales y en otros carcinomas en comparación con mucosa normal), así como la hiperactividad del receptor cMet a través de un bucle estimulador autocrino con HGF, en una variedad de tejidos tumorales e induce la transformación oncogénica de líneas celulares específicas.

En general, se produce HGF por células estromales, que forman parte de muchos tumores epiteliales; sin embargo, se cree que la producción de HGF por las propias células tumorales comprende la principal ruta que conduce a la hiperproliferación de tumores específicos. Se han detectado bucles estimuladores autocrinos de HGF/cMet en gliomas, osteosarcomas, y carcinomas de mama, próstata, mama y pulmón y otros.

La interrupción de la interacción de HGF con el receptor cMet ralentiza la progresión tumoral en modelos animales. Además de estimular la proliferación de determinadas células cancerosas a través de la activación de cMet, HGF también protege frente a la toxicidad de agentes que dañan el ADN en una variedad de líneas celulares susceptibles de fenotipos hiperproliferativos (por ejemplo, cáncer de mama). Por tanto, el impedir que HGF se una a cMet podría predisponer a determinadas células cancerosas a la citotoxicidad de determinados fármacos.

Además de trastornos hiperproliferativos, cMet también se ha vinculado con la angiogénesis. Por ejemplo, la estimulación de cMet conduce a la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que estimula, a su vez, la angiogénesis. Adicionalmente, la estimulación de cMet también se ha implicado en el fomento de la curación de heridas.

Además de identificar el receptor cMet como diana terapéutica para trastornos hiperproliferativos, angiogénesis y curación de heridas, la gran discrepancia entre los niveles de expresión de tejidos neoplásicos y normales correspondientes indica que cMet es una diana atractiva para aplicaciones de obtención de imágenes dirigidas a trastornos hiperproliferativos.

El documento US 2002/136721 A1 divulga polipéptidos que se unen a cMet y que se establece que son útiles para la detección de cáncer *in vivo*.

40 **Sumario de la invención**

La presente invención se define, entre otras cosas, por los siguientes puntos:

1. Un polipéptido aislado que se une a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF, en el que el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como GSX₁X₂X₃CX₄X₅X₆X₇CX₈X₉X₁₀APGGK (SEQ ID NO:525), en la que

X₁ es F, L, S, W, Y o M;

X₂ es I, Y, H, T o N;

X₃ es I, L, D, M, F o S, preferiblemente I;

X₄ es P, R, W, N o E, preferiblemente W o P;

X₅ es W, Y, E, P, L, T o G;

X₆ es S, T, D, F, E, W, G o Q;

X₇ es F, W, N, Q, E, R o A;

X₈ es G, N, H, R, M, I, D, V o T;

X₉ es S, K, F, M, T, D o L; y

X₁₀ es S, P, T, L, Y, N, H, Q o W;

2. El polipéptido aislado del punto 1, en el que el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-10.

5 3. El polipéptido aislado del punto 1 o el punto 2, en el que el polipéptido es multimérico.

4. El polipéptido aislado de uno cualquiera de los puntos 1-3, en el que el polipéptido se conjuga a un marcador apropiado para la detección de diagnóstico, opcionalmente mediante un ligador, para formar un agente de contraste para obtención de imágenes de diagnóstico.

10 5. El polipéptido aislado del punto 4, en el que el marcador se selecciona del grupo que consiste en una enzima, un compuesto fluorescente, un agente de contraste para ultrasonidos, un liposoma y un colorante óptico.

6. El polipéptido aislado del punto 4 o 5, en el que el marcador es:

15 (i) un marcador radiactivo, que opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{77}Br , ^{76}Br , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{47}Sc , ^{167}Tm , ^{141}Ce , ^{111}In , ^{168}Yb , ^{175}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{105}Rh , ^{109}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{198}Au y ^{199}Au , o

20 (ii) un átomo de metal paramagnético seleccionado del grupo que consiste en Gd^{3+} , Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Eu^{3+} , Dy^{3+} , Pr^{3+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Ti^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Pa^{4+} y Eu^{2+} .

7. El polipéptido aislado de uno cualquiera de los puntos 4-6, en el que el polipéptido se incorpora en burbujas para ultrasonidos, micropartículas, microesferas, emulsiones o liposomas.

25 8. Un polipéptido aislado tal como se define en uno cualquiera de los puntos 4-7, en el que el agente de contraste para obtención de imágenes de diagnóstico es para su uso en la obtención de imágenes de diagnóstico *in vivo* que implica detectar un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis o neovascularización.

30 9. El polipéptido aislado del punto 8, en el que la obtención de imágenes es obtención de imágenes por resonancia magnética, obtención de imágenes por ultrasonidos, obtención de imágenes ópticas, obtención de imágenes por sonoluminiscencia, obtención de imágenes fotoacústicas, obtención de imágenes por rayos X u obtención de imágenes con radionúclidos.

35 10. Un procedimiento de purificación de cMet o un complejo de cMet y HGF de una disolución que lo contiene, comprendiendo el procedimiento:

(a) poner en contacto la disolución con al menos un polipéptido expuesto en el punto 1, que se inmoviliza sobre un sustrato sólido, y

40 (b) separar el polipéptido de la disolución.

La presente invención se refiere a péptidos, tal como se definen en las reivindicaciones, que tienen la capacidad para unirse a cMet y antagonizar la actividad del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF). Además, esta invención se refiere a tales péptidos, composiciones y complejos peptídicos que tienen la capacidad para unirse a cMet con el propósito de detectar y seleccionar como diana este receptor, inhibir la actividad de cMet independiente de las propiedades antagonistas de HGF, y con el propósito de obtener imágenes de diagnóstico. La implicación del eje HGF/cMet en una variedad de funciones celulares incluyendo proliferación celular, curación de heridas y angiogénesis, que conducen a enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer, hacen que la presente invención sea particularmente útil para interrumpir eventos fisiológicos mediados por HGF, para dirigir sustancias, por ejemplo, agentes terapéuticos, incluyendo agentes radioterápicos, a tales sitios, y para la obtención de imágenes de importantes sitios de hiperproliferación celular.

En respuesta a la necesidad de materiales y procedimientos mejorados para detectar, localizar, obtener imágenes, medir y posiblemente inhibir o afectar, por ejemplo, la hiperproliferación y/o angiogénesis, se ha descubierto sorprendentemente que se unen específicamente doce clases de polipéptidos que se producen de manera no natural a cMet. El marcaje apropiado de tales polipéptidos proporciona agentes de obtención de imágenes detectables que pueden unirse, por ejemplo, a alta concentración, a células que expresan cMet o células que muestran complejos de HGF/cMet, proporcionando agentes de obtención de imágenes específicos para sitios de proliferación celular y/o angiogénesis. Por tanto, pueden usarse los polipéptidos de unión a cMet de la presente invención en la detección y el diagnóstico de tales trastornos relacionados con hiperproliferación y/o relacionados con angiogénesis. La conjugación o fusión de tales polipéptidos con agentes eficaces tales como inhibidores de cMet o agentes tumorocidas también pueden usarse para tratar tumores patológicos, por ejemplo, haciendo que el conjugado o la fusión "resida" en el sitio de proliferación y/o angiogénesis activa, proporcionando de ese modo un medio eficaz para tratar estados patológicos asociados con hiperproliferación y/o angiogénesis.

Esta invención se refiere a polipéptidos de unión a cMet, e incluye el uso de un único polipéptido de unión como monómero o en un constructo multimérico o polimérico así como el uso de más de un polipéptido de unión de la invención en constructos multiméricos o poliméricos. Los polipéptidos de unión según esta invención son útiles en cualquier aplicación en la que sea ventajosa la unión, inhibición, detección o el aislamiento de cMet, o fragmentos del mismo que conservan el sitio de unión al polipéptido. Un aspecto particularmente importante de tales polipéptidos de unión es la inhibición de la actividad de cMet, o bien a través de competencia con HGF por la unión a cMet, o bien inhibiendo directamente la actividad de cMet independientemente de si HGF está unido o no. Por ejemplo, en algunos casos, puede producirse señalización de cMet en ausencia de unión a HGF, en tales situaciones, un polipéptido de unión que inhibe la actividad de señalización de cMet independientemente de si HGF está unido, sería útil en la inhibición de la señalización de cMet.

Otro uso particularmente ventajoso de los polipéptidos de unión divulgados en el presente documento es en un procedimiento de obtención de imágenes de proliferación celular y/o angiogénesis *in vivo*. El procedimiento conlleva el uso de polipéptidos de unión específicos según la invención para detectar un sitio de proliferación celular y/o angiogénesis, en el que los polipéptidos de unión se han marcado de manera detectable para su uso como agentes de obtención de imágenes, incluyendo agentes de contraste para obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM), agentes de obtención de imágenes por rayos X, agentes de obtención de imágenes radiofarmacéuticos, agentes de obtención de imágenes por ultrasonidos y agentes de obtención de imágenes ópticas.

Aún otro uso ventajoso de los polipéptidos de unión a cMet divulgados en el presente documento es dirigir agentes terapéuticos, (incluyendo compuestos capaces de proporcionar un efecto terapéutico, radioterápico o citotóxico) o vehículos de suministro para agentes terapéuticos (incluyendo fármacos, material genético, etc.) a sitios de hiperproliferación y/o angiogénesis u otro tejido que expresa cMet.

El receptor cMet forma parte de la familia de tirosina cinasas receptoras de moléculas de señalización. Con los propósitos de la presente invención, la función de tirosina cinasa receptora puede incluir uno cualquiera de: oligomerización del receptor, fosforilación del receptor, actividad cinasa del receptor, reclutamiento de moléculas de señalización posteriores, inducción de genes, inducción de proliferación celular, inducción de migración celular, o una combinación de los mismos. Las moléculas "heteroméricas", usadas en el presente documento para referirse a moléculas que contienen más de un péptido de unión a cMet tal como se describe en el presente documento, de tal manera que cada péptido de unión de la molécula heteromérica se una a un sitio diferente, por ejemplo, "epítipo", de cMet, también están englobadas por la presente invención. Por ejemplo, constructos heteroméricos de los polipéptidos de unión proporcionados en el presente documento podrían unirse, por ejemplo, mediante un péptido de unión, a, por ejemplo, el sitio de unión a HGF de cMet, mientras que otro péptido de unión de la molécula heteromérica se une a un sitio de unión de alta afinidad diferente de cMet. El direccionamiento de dos o más epítipos distintos en cMet con un único constructo de unión puede mejorar enormemente la capacidad del constructo para inhibir la función de unión a HGF y/o receptor (tal inhibición puede producirse mediante inhibición directa de cMet independientemente de la unión a HGF). Incluso los péptidos de unión con una capacidad débil para bloquear la actividad del receptor pueden usarse para generar constructos heteroméricos que tienen una capacidad mejorada para bloquear la función del receptor dependiente de HGF e independiente de HGF.

Por tanto, la presente divulgación se refiere a constructos que comprenden medios para producir moléculas multiméricas que comprenden dos o más polipéptidos de unión, al menos uno de los cuales se une a cMet. En una realización, los constructos multiméricos comprenden dos o más copias de un único polipéptido de unión o secuencia de nucleótidos que codifican para dos o más copias de un único polipéptido de unión. En otra realización, los constructos multiméricos comprenden dos o más polipéptidos de unión o secuencias de nucleótidos que codifican dos o más polipéptidos de unión, de tal manera que al menos dos de los polipéptidos de unión en el constructo sean específicos para diferentes epítipos de cMet. Estos constructos también se denominan en el presente documento "constructos heteroméricos", "heteromultímeros", etc. Los constructos también pueden incluir péptido no relacionado o de control. Los constructos pueden incluir dos o más, tres o más, o cuatro o más polipéptidos de unión o las secuencias de nucleótidos que codifican tales polipéptidos. Basándose en las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, un experto habitual en la técnica es capaz de ensamblar los polipéptidos de unión proporcionados en el presente documento para dar constructos multiméricos y seleccionar constructos multiméricos que tienen propiedades mejoradas, tales como la capacidad mejorada para unirse a la molécula diana, o la capacidad mejorada para inhibir la función de tirosina cinasa receptora.

Las secuencias consenso del cribado de colecciones de péptidos cíclicos/lineales se han determinado basándose en las doce clases de polipéptidos de unión a cMet específicos mostrados en la tabla 6. En realizaciones específicas, polipéptidos de unión a cMet de la descripción comprenden una o más de estas secuencias. Tales polipéptidos de unión a cMet preferidos incluyen polipéptidos con el potencial para formar una estructura cíclica o de bucle entre los residuos de cisteína invariantes que comprende.

Los polipéptidos descritos en el presente documento pueden tener aminoácidos adicionales unidos en cualquiera o ambos extremos N y C-terminales. En realizaciones preferidas, pueden prepararse polipéptidos de unión según la invención que tienen péptidos flanqueantes N-terminales y/o C-terminales de uno o más, preferiblemente dos, aminoácidos correspondientes a los péptidos flanqueantes del constructo de presentación del selector de fago del

que se aislaron los polipéptidos de unión. Los péptidos flanqueantes N-terminales preferidos incluyen Gly-Ser- (lo más preferiblemente para secuencias de TN6), Ala-Gly- (lo más preferiblemente para secuencias de TN8 y TN9), Gly-Ser- (lo más preferiblemente para secuencias de TN10 y TN11), Gly-Asp- (lo más preferiblemente para secuencias de TN12), Ala-Gln- (lo más preferiblemente para secuencias lineales). Los péptidos flanqueantes C-terminales preferidos incluyen -Ala-Pro (lo más preferiblemente para secuencias de TN6), -Gly-Thr (lo más preferiblemente para secuencias de TN8 y TN9), -Ala-Pro (lo más preferiblemente para secuencias de TN10 y TN11), -Asp-Pro (lo más preferiblemente para secuencias de TN12), -Asp-Phe (lo más preferiblemente para secuencias lineales). También pueden añadirse aminoácidos terminales individuales a los polipéptidos de unión de la invención, y los aminoácidos terminales preferidos corresponderán al constructo de presentación en fago parental, por ejemplo, lo más preferiblemente, los aminoácidos N-terminales se seleccionarán de Gly- (lo más preferiblemente para secuencias de TN6, TN8 y TN9), Ser- (lo más preferiblemente para secuencias de TN10 y TN11), Asp- (lo más preferiblemente para secuencias de TN12) y Gln- (lo más preferiblemente para secuencias lineales), y lo más preferiblemente los aminoácidos C-terminales se seleccionarán de -Gly (lo más preferiblemente para secuencias de TN6, TN8 y TN9 y lineales), -Ala (lo más preferiblemente para secuencias de TN10 y TN11) y -Asp (lo más preferiblemente para secuencias de TN12). También se contemplan sustituciones conservativas (es decir, aminoácidos sustitutos seleccionados dentro de los siguientes grupos: {Arg, His, Lys}, {Glu, Asp}, {Asn, Cys, Glu, Gly, Ser, Thr, Tyr}, {Ala, Ile, Leu, Met, Phe, Pro, Trp, Val}) para tales aminoácidos flanqueantes.

El examen de la información de secuencia y los datos de unión de los aislamientos de colecciones que contienen polipéptidos con el potencial para formar estructuras de bucle (por ejemplo, colecciones designadas como TN6, TN8, TN9, TN10, TN11 y TN12; el número se refiere al número de aminoácidos en la secuencia de cisteína a cisteína; adicionalmente, también se cribó la colección de presentación lineal, LN20) identifica una serie adicional de polipéptidos de unión a cMet. Se obtuvo un motivo consenso de este cribado inicial de una colección TN9 (CxGpPxPxC; SEQ ID NO:512). La secuencia consenso se derivó de las secuencias enumeradas en la tabla 6. Esta secuencia consenso junto con tendencias de secuencia en los péptidos de unión a cMet identificados de la colección de péptidos lineales se usó para diseñar una colección de segunda generación que se usó en un cribado secundario. Se usaron secuencias de ambos cribados para identificar las doce clases de motivos de unión a cMet enumerados en la tabla 6.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a modificaciones de los polipéptidos de la invención para proporcionar agentes de obtención de imágenes para proliferación celular y/o angiogénesis específicos marcando de manera detectable un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico según la presente invención. Tal marcaje detectable puede implicar radiomarcaje, marcaje enzimático o marcaje con micropartículas o quelatos paramagnéticos en RM; incorporación en burbujas, micropartículas, microesferas, emulsiones o liposomas para ultrasonidos; o conjugación a colorantes ópticos.

Se proporcionan procedimientos para aislar células que expresan cMet usando los presentes polipéptidos de unión o constructo polipeptídico multimérico.

Adicionalmente, los polipéptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet de la invención pueden usarse como agentes terapéuticos, o bien solos en una composición farmacéuticamente aceptable o bien conjugados a (o en combinación con) otros agentes terapéuticos. Las composiciones pueden usarse para tratar enfermedades o estados que implican proliferación celular, angiogénesis y/o curación de heridas.

Cuando se usan como agentes terapéuticos, puede ser ventajoso potenciar el tiempo de residencia en suero de los péptidos. Esto puede lograrse: a) conjugando al péptido un resto, tal como maleimida, que reacciona con grupos sulfhidrilo libres en proteínas séricas, tales como albúmina sérica, b) conjugando al péptido un resto, tal como un ácido graso, que se une de manera no covalente a proteínas séricas, especialmente albúmina sérica, c) conjugando al péptido un polímero, tal como polietilenglicol (PEG), que se sabe que potencia el tiempo de residencia en suero, y d) fusionando ADN que codifica el péptido de unión a cMet a ADN que codifica una proteína sérica tal como albúmina sérica humana o un anticuerpo y expresando la proteína de fusión codificada.

Se proporcionan procedimientos de cribado de polipéptidos identificados mediante presentación en fago por su capacidad para unirse a células que expresan la diana. Estos procedimientos permiten un cribado rápido de la capacidad de unión de polipéptidos, incluyendo polipéptidos con afinidades monoméricas que son demasiado bajas como para su evaluación en ensayos de unión celulares convencionales. Adicionalmente, estos procedimientos pueden usarse para evaluar rápidamente la estabilidad de los péptidos en presencia de suero.

En un caso, la presente divulgación se refiere a un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys, en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ pueden ser cualquier aminoácido. En una realización particular, X₂ es Pro.

En otra realización, los polipéptidos de la invención comprenden además péptidos flanqueantes N-terminales y/o C-terminales de uno o más aminoácidos. Por ejemplo, el polipéptido puede comprender una modificación seleccionada del grupo que consiste en: una sustitución de aminoácido y sustitución de enlace amida, una sustitución de D-

aminoácido, un aminoácido glicosilado, una sustitución de mimético de disulfuro, una translocación de aminoácido, un péptido retroinverso, un peptóide, un peptóide retroinverso y un péptido sintético. En otra realización, cualquiera de los polipéptidos descritos en el presente documento puede conjugarse a un marcador detectable o un agente terapéutico, opcionalmente que comprende además un ligador o espaciador entre el polipéptido y el marcador detectable o el agente terapéutico. En una realización particular, el marcador detectable o el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: una enzima, un compuesto fluorescente, un liposoma, un colorante óptico, un ion de metal paramagnético, un agente de contraste para ultrasonidos y un radionúclido. En una realización particular, el agente terapéutico o marcador detectable comprende un radionúclido. Por ejemplo, el radionúclido puede ser uno o más seleccionados del grupo que consiste en: ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{77}Br , ^{76}Br , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{167}Tm , ^{141}Ce , ^{111}In , ^{168}Yb , ^{175}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{105}Rh , ^{109}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{198}Au y ^{199}Au . En otra realización, el agente terapéutico o marcador detectable comprende además un quelante. Por ejemplo, el quelante puede comprender un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: las fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25. En una realización particular, el radionúclido es $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{111}In . En otra realización, el radionúclido se selecciona del grupo que consiste en: ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{153}Sm y ^{166}Ho . En otra realización, el marcador detectable comprende un agente de contraste para ultrasonidos. Por ejemplo, el agente de contraste para ultrasonidos puede comprender una microburbuja estabilizada con fosfolípido o un microglobo que comprende un gas, por ejemplo, un gas fluorado. En otra realización, el marcador detectable comprende un ion de metal paramagnético y un quelante. Otro aspecto de la invención se refiere a cualquiera de los polipéptidos de la invención, en el que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en: un agente bioactivo, un agente citotóxico, un fármaco, un agente quimioterápico o un agente radioterápico. En otras realizaciones, el polipéptido tiene una K_D aparente para cMet del complejo cMet/HGF de menos de aproximadamente 10 μM , menos de aproximadamente 1,0 μM , menos de aproximadamente 0,1 μM o menos de aproximadamente 1 nM.

En una realización, la presente invención se refiere a un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos de: clase 1: $\text{X}_1\text{-X}_2\text{-X}_3\text{-Cys-X}_4\text{-X}_5\text{-X}_6\text{-X}_7\text{-Cys-X}_8\text{-X}_9\text{-X}_{10}$ (TN6), en la que

X_1 es Phe, Leu, Ser, Trp, Tyr o Met;

X_2 es Ile, Tyr, His, Thr o Asn;

X_3 es Ile, Leu, Asp, Met, Phe o Ser;

X_4 es Arg, Asn, Glu, Pro o Trp;

X_5 es Glu, Gly, Leu, Pro, Thr, Trp o Tyr;

X_6 es Asp, Gln, Glu, Gly, Phe, Ser, Thr o Trp;

X_7 es Ala, Arg, Asn, Gln, Glu, Gly, Phe o Trp;

X_8 es Gly, Asn, His, Arg, Met, Ile, Asp, Val o Thr;

X_9 es Ser, Lys, Phe, Met, Thr, Asp o Leu; y X_{10} es Ser, Pro, Thr, Leu, Tyr, Asn, His, Gln o Trp.

En un caso, la presente divulgación se refiere a un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos de una de las siguientes clases:

clase II: $\text{X}_1\text{-X}_2\text{-X}_3\text{-Cys-X}_4\text{-X}_5\text{-X}_6\text{-X}_7\text{-X}_8\text{-X}_9\text{-Cys-X}_{10}\text{-X}_{11}\text{-X}_{12}$ (TN8), en la que

X_1 es Gly, Val, Trp, Thr, Lys o Gln;

X_2 es Trp, Tyr, Leu, Phe o Thr;

X_3 es Trp, Glu, Phe, Ile, Leu y Ser;

X_4 es Asn, Gln o Glu;

X_5 es Leu, Glu o Trp;

X_6 es Glu, Ser o Tyr;

X_7 es Glu, Met o Pro;

- X₈ es Met, Ser o Trp;
X₉ es Leu, Phe o Val;
- 5 X₁₀ es Asp, Glu o Trp;
X₁₁ es Met, Phe o Trp; y X₁₂ es Gln, Leu o Trp; o
- 10 clase III: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-Gly-X₅-Pro-X₆-Phe-X₇-Cys-X₈-X₉ (TN9), en la que
X₁ es Glu, Ser, Trp o Tyr;
X₂ es Phe, Thr o Trp;
- 15 X₃ es His, Phe o Trp;
X₄ es Ala, Lys, Ser o Thr;
X₅ es Pro o Trp;
- 20 X₆ es Ser o Thr;
X₇ es Glu o Ser;
- 25 X₈ es Ile, Trp o Tyr; y X₉ es Glu, Met, Trp o Tyr; o
- clase IV-1: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-Gly-Pro-Pro-X₅-Phe-X₆-Cys-Trp-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁ (TN9), en la que
- 30 X₁ es Arg, Asp, Asn, Ile o Ser;
X₂ es Leu, Ile, Phe, Trp o Val;
X₃ es Asn, Gln, His, Leu, Tyr o Val;
- 35 X₄ es Leu, Lys o Ser;
X₅ es Ala, Ser, Thr o Trp;
X₆ es Leu, Ser o Trp;
- 40 X₇ es Leu, Ser o Trp;
X₈ es Phe o Tyr;
- 45 X₉ es Asp, Glu, Gly o Val;
X₁₀ es Met, Pro, Thr o Ser; y X₁₁ es Glu o Gly; o
- 50 clase IV-2: X₁-X₂-X₃-X₄-Trp-X₅-Cys-X₆-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-Trp-X₇-X₈ (TN9), en la que
X₁ es Asp, Glu o Val;
X₂ es Ala, Asp, Gly, Ser o Val;
- 55 X₃ es Asp, Gly, Ser o Val;
X₄ es Arg, Asn, Gly, Ser o Thr;
X₅ es Gln o His;
- 60 X₆ es Asn, Lys o Ser;
X₇ es Ser o Trp; y X₈ es Phe o Tyr; o
- 65 clase V: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-Cys-X₁₂-X₁₃-X₁₄ (TN10), en la que

- X₁ es His, Phe, Pro, Thr o Trp;
X₂ es Ala, Arg, Glu, His, Lys o Phe;
5 X₃ es Met, Phe, Pro, Thr o Val;
X₄ es His, Leu, Met, Phe o Trp;
X₅ es Arg, Asp, Glu, Gly, Met o Trp;
10 X₆ es Glu, Gly, Ile, Lys, Phe o Pro;
X₇ es Asp, Phe, Pro, Ser, Trp o Tyr;
15 X₈ es Ala, Arg, Asn, Phe o Ser;
X₉ es Ala, Gln, Gly, Leu o Phe;
X₁₀ es Gln, Gly, Ile, Leu, Trp o Tyr;
20 X₁₁ es Arg, Asp, Phe, Pro, Tyr o Val;
X₁₂ es Asn, Gln, His, Ile o Thr;
25 X₁₃ es Ala, Asn, Asp, Glu o His; y X₁₄ es Asn, Gln, Glu, His o Val; o
clase VI: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-Cys-X₁₃-X₁₄-X₁₅, en la que
X₁ es Gln, Gly, Met, Phe o Ser;
30 X₂ es Asn, Gln, Leu o Met;
X₃ es Arg, Asn, Gly, His o Ile;
35 X₄ es Asn, Asp, Leu, Thr o Trp;
X₅ es Arg, Gln, Thr, Tyr o Val;
X₆ es Glu, Gly, Leu, Met o Thr;
40 X₇ es Ala, Asn, Asp, His, Ile, Leu o Ser;
X₈ es Arg, Gln, Ser, Thr o Tyr;
45 X₉ es Asp, Gly, Ile o Phe;
X₁₀ es Gln, Phe o Thr;
X₁₁ es Gln, His, Phe, Pro, Ser o Tyr;
50 X₁₂ es Asn, Asp, Phe, Pro o Ser;
X₁₃ es Ala, Asn, Gly, Leu o Ser;
55 X₁₄ es Arg, Pro, Ser o Val; y X₁₅ es Asp, Glu, Leu o Met; o
clase VIII: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-X₁₃-Cys-X₁₄-X₁₅-X₁₆, en la que
X₁ es Ala, His, Leu, Phe o Tyr;
60 X₂ es Arg, Asp, Leu, Ser o Tyr;
X₃ es Glu, Met o Trp;
65 X₄ es Asp, Gln, Glu, Phe o Ser;

X₅ es Glu, Ile, Phe o Trp;

X₆ es Asn, Asp o Ser;

5 X₇ es Asn, Asp o Leu;

X₈ es Asp, Glu o Lys;

X₉ es Gly, Phe o Thr;

10 X₁₀ es Gly, Phe, Trp o Tyr;

X₁₁ es Glu, Ser o Trp;

15 X₁₂ es Glu, Phe, Tyr o Val;

X₁₃ es Glu, Lys, Thr o Val;

X₁₄ es Glu o Trp;

20 X₁₅ es Asp, Phe, Pro, Ser o Trp; y X₁₆ es Ala, Asn o Ile; o

clase IX-1: Ser-Cys-X₁-Cys-X₂-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-Trp-Cys-Tyr-X₃-X₄-X₅, en la que

25 X₁ es Asn, His o Tyr;

X₂ es Gly o Ser;

X₃ es Ala, Asp, Glu, Gly o Ser;

30 X₄ es Ser o Thr; y X₅ es Asp o Glu; o

clase IX-2: Glu-X₁-Gly-Ser-Cys-His-Cys-Ser-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-X₂-Cys-X₃, en la que

35 X₁ es Ala, Glu, Gly o Ser;

X₂ es Phe, Trp o Tyr; y X₃ es Phe o Tyr.

40 En otra realización, la invención se refiere a un polipéptido que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos, en el que la secuencia de aminoácidos se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-10.

45 En otro caso, la divulgación se refiere a un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos, en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11-511. En un caso particular, el polipéptido, usado o bien como monómero o bien en un constructo multimérico, puede seleccionarse del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11-511, las SEQ ID NO: 11-47, las SEQ ID NO:48-101, las SEQ ID NO:102-364, las SEQ ID NO:365-370, las SEQ ID NO:371-387, SEQ ID NO:388 o SEQ ID NO:399, las SEQ ID NO:390-404, las SEQ ID NO:405-447, SEQ ID NO:448, las SEQ ID NO:449-496 y las SEQ ID NO:497-511.

50 En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento para aislar fagos que se unen a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF, que comprende las etapas de: inmovilizar cMet o un complejo que comprende cMet y HGF sobre un soporte sólido; poner en contacto una colección de un posible fago de unión a cMet o el complejo cMet/HGF con el soporte sólido para unirse a cMet o fago de unión a cMet/HGF en la colección; y retirar la parte no unida de la colección de fagos del soporte sólido, aislando de ese modo fagos que se unen a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF.

55 En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de detección de cMet o un complejo que comprende cMet y HGF en un sujeto animal o humano y opcionalmente obtener imágenes de al menos una parte del sujeto animal o humano que comprende las etapas de: marcar de manera detectable un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys, en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ puede ser cualquier aminoácido; administrar al sujeto el polipéptido o constructo polipeptídico multimérico marcado; y, 60 detectar el polipéptido o constructo marcado en el sujeto, y, opcionalmente, construir una imagen, detectando de ese modo cMet o un complejo que comprende cMet y HGF.

En casos particulares, los procedimientos de la divulgación engloban procedimientos en los que el marcador se selecciona del grupo que consiste en: una enzima, un compuesto fluorescente, un agente de contraste para ultrasonidos, un liposoma y un colorante óptico, en los que el marcador opcionalmente comprende además un ligador y/o un espaciador. En casos particulares, el agente de contraste para ultrasonidos es una microburbuja estabilizada con fosfolípido o un microglobo que comprende un gas, por ejemplo, un gas fluorado. En otros casos, el marcador es un marcador radiactivo o un átomo de metal paramagnético, y opcionalmente comprende además un ligador o un espaciador. En otro caso, el marcador radiactivo comprende un radionúclido seleccionado del grupo que consiste en: ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{77}Br , ^{76}Br , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{167}Tm , ^{141}Ce , ^{111}In , ^{168}Yb , ^{175}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{165}Dy , ^{166}Dy , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{105}Rh , ^{109}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{198}Au y ^{199}Au . En otro caso, el marcador radiactivo comprende además un quelante, por ejemplo, quelantes seleccionados del grupo que consiste en: las fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25. En otro caso, el radionúclido es $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o ^{111}In . En un caso particular, el marcador paramagnético comprende un átomo de metal paramagnético seleccionado del grupo que consiste en: Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Gd^{3+} , Eu^{3+} , Dy^{3+} , Pr^{3+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Ti^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Pa^{4+} y Eu^{2+} . En otro caso, el marcador paramagnético comprende además un quelante, por ejemplo, un quelante se selecciona del grupo que consiste en: DTPA, DO3A, DOTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM y MECAM. En casos particulares, la detección del polipéptido o constructo polipeptídico multimérico marcado es indicativa de un trastorno hiperproliferativo. En otros casos, la detección del polipéptido o constructo polipeptídico multimérico marcado es indicativa de angiogénesis o neovascularización. En casos particulares, el marcador es un agente de contraste para ultrasonidos que comprende un gas fluorado seleccionado del grupo de: freones SF_6 , CF_4 , C_2F_6 , C_3F_8 , C_4F_{10} , CBrF_3 , CCl_2F_2 , C_2ClF_5 , CBrClF_2 y perfluorocarbonos. En casos particulares, el agente de contraste para ultrasonidos comprende un gas perfluorocarbonado que tiene la fórmula C_nF_{n+2} en la que n es desde 1 hasta 12.

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de detección de cMet o un complejo que comprende cMet y HGF en un sujeto animal o humano y opcionalmente obtener imágenes de al menos una parte del sujeto animal o humano que comprende las etapas de: marcar de manera detectable un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos, en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-511; administrar al sujeto el polipéptido o constructo marcado; y detectar el polipéptido o constructo marcado en el sujeto, y, opcionalmente, construir una imagen, detectando de ese modo cMet o un complejo que comprende cMet y HGF.

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una afección que implica activación de cMet, que comprende administrar a un sujeto animal o humano que necesita tratamiento para tal afección una composición que comprende un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende $\text{Cys-X}_1\text{-Gly-X}_2\text{-Pro-X}_3\text{-Phe-X}_4\text{-Cys}$, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 puede ser cualquier aminoácido. En otro caso, la invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de una afección que implica activación de cMet, que comprende administrar a un sujeto animal o humano que necesita tratamiento para tal afección una composición que comprende un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos, en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-511. En un caso particular, la afección es crecimiento de tumor sólido, por ejemplo, en el que el tumor se selecciona del grupo que consiste en de mama, tiroides, glioblastoma, próstata, mesotelioma maligno, colorrectal, hepatocelular, hepatobiliar, renal, osteosarcoma y cervicouterino. En un caso particular, el polipéptido o constructo polipeptídico multimérico puede conjugarse a un agente tumoricida.

En otra realización, la invención se refiere a un bacteriófago recombinante que presenta uno cualquiera o más de los polipéptidos o constructo polipeptídico multimérico descritos en el presente documento o que tiene una cualquiera o más de las secuencias consenso descritas en el presente documento, de tal manera que el fago tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF, y en el que el polipéptido se presenta en la superficie del bacteriófago recombinante.

En otra realización, la invención se refiere a un agente de contraste para obtención de imágenes por resonancia magnética que comprende una composición que comprende un polipéptido que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-10.

En otro caso, la divulgación se refiere a un agente de contraste para obtención de imágenes por resonancia magnética que comprende una composición que comprende un polipéptido que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende $\text{Cys-X}_1\text{-Gly-X}_2\text{-Pro-X}_3\text{-Phe-X}_4\text{-Cys}$, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 puede ser cualquier aminoácido, o en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de

una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11-511.

En una realización particular, el agente de contraste para obtención de imágenes por resonancia magnética comprende además al menos un átomo de metal paramagnético, por ejemplo, al menos un quelante seleccionado del grupo que consiste en: DTPA, DOTA, EDTA, TETA, EHPG, HBED, NOTA, DOTMA, TETMA, PDTA, TTHA, LICAM y MECAM. En realizaciones particulares, el quelante se selecciona del grupo que consiste en: dietilentriamina, tetraazaciclododecano y un derivado sustituido con carboximetilo del mismo. En otras realizaciones, el átomo de metal paramagnético se selecciona del grupo que consiste en: Mn^{2+} , Cu^{2+} , Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Gd^{3+} , Eu^{3+} , Dy^{3+} , Pr^{3+} , Cr^{3+} , Co^{3+} , Fe^{3+} , Ti^{3+} , Tb^{3+} , Nd^{3+} , Sm^{3+} , Ho^{3+} , Er^{3+} , Pa^{4+} y Eu^{2+} . En una realización particular, el catión multivalente es Gd^{3+} .

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento para identificar compuestos de unión a cMet o el complejo cMet/HGF que comprende las etapas de: utilizar un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión a cMet o el complejo cMet/HGF que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys- X_1 -Gly- X_2 -Pro- X_3 -Phe- X_4 -Cys, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 pueden ser cualquier aminoácido, para formar un complejo con una diana de cMet o el complejo cMet/HGF; poner en contacto el complejo con uno o más posibles compuestos de unión a cMet o el complejo cMet/HGF; y determinar si el posible compuesto de unión a cMet o el complejo cMet/HGF compite con el polipéptido de unión a cMet o el complejo cMet/HGF para formar un complejo con la diana de cMet o el complejo cMet/HGF.

En una realización, la invención se refiere a un agente de contraste para obtención de imágenes de diagnóstico que comprende un polipéptido que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-10.

En un caso, la divulgación se refiere a un agente de contraste para obtención de imágenes de diagnóstico que comprende un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys- X_1 -Gly- X_2 -Pro- X_3 -Phe- X_4 -Cys, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 pueden ser cualquier aminoácido, o en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11-511.

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de obtención de imágenes médicas que comprende las etapas de administrar a un sujeto animal o humano una preparación farmacéutica de un agente de contraste que comprende al menos un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys- X_1 -Gly- X_2 -Pro- X_3 -Phe- X_4 -Cys, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 puede ser cualquier aminoácido, y obtener imágenes del agente de contraste mediante un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en: obtención de imágenes por resonancia magnética, obtención de imágenes por ultrasonidos, obtención de imágenes ópticas, obtención de imágenes por sonoluminiscencia, obtención de imágenes fotoacústicas y obtención de imágenes nucleares. En otro caso, la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-511, y obtención de imágenes el agente de contraste mediante un procedimiento seleccionado del grupo que consiste en: obtención de imágenes por resonancia magnética, obtención de imágenes por ultrasonidos, obtención de imágenes ópticas, obtención de imágenes por sonoluminiscencia, obtención de imágenes fotoacústicas y obtención de imágenes nucleares.

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de radioterapia que comprende administrar a un sujeto animal o humano que necesita tal terapia un compuesto que comprende al menos un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys- X_1 -Gly- X_2 -Pro- X_3 -Phe- X_4 -Cys, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 puede ser cualquier aminoácido, o en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-511, conjugada a un radionúclido útil para radioterapia. En un caso particular, el compuesto comprende además un quelante, por ejemplo, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en: las fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25. En otra realización, el compuesto comprende además un espaciador o ligador. En una realización particular, el radionúclido puede ser ^{186}Re , ^{188}Re , ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{153}Sm o ^{166}Ho .

En otro caso, la divulgación se refiere a un kit para la preparación de un producto radiofarmacéutico que comprende un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys- X_1 -Gly- X_2 -Pro- X_3 -Phe- X_4 -Cys, en la que X_1 , X_2 , X_3 y X_4 puede ser cualquier aminoácido, o en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-511, un quelante para un radionúclido, y un agente reductor.

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de dirigir material genético a células que expresan cMet que comprende administrar a un animal o un humano que necesita tal material genético un polipéptido o constructo

polipeptídico multimérico que tiene la capacidad para unirse a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF que comprende una secuencia de aminoácidos que comprende Cys-X₁-Gly-X₂-Pro-X₃-Phe-X₄-Cys, en la que X₁, X₂, X₃ y X₄ puede ser cualquier aminoácido, o en el que la secuencia de aminoácidos comprende al menos seis aminoácidos de un tramo contiguo de nueve aminoácidos de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-511, conjugada a o asociada con el material genético o un vehículo de administración que contiene tal material genético.

En otro caso, la divulgación se refiere a un procedimiento de cribado de polipéptidos de unión identificados mediante presentación en fago por su capacidad para unirse a células que expresan la diana de cMet o cMet/HGF que comprende las etapas de preparar constructos multiméricos que incluyen uno o más polipéptidos de unión; poner en contacto los constructos multiméricos con células que expresan la diana y evaluar la capacidad de los constructos multiméricos para unirse a la diana. En un caso particular, las células pueden modificarse por ingeniería mediante tecnología de ADN recombinante para expresar la diana. En otro caso, los constructos multiméricos pueden marcarse de manera detectable. En otro caso, la capacidad de los constructos multiméricos para unirse a la diana se evalúa en presencia de suero. En otro caso, el constructo multimérico puede comprender polipéptidos de unión biotinilados complejados con avidina, estreptavidina o neutravidina.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-1C son representaciones de miméticos, que pueden emplearse para imitar motivos estructurales y características de giro en un péptido y proporcionar simultáneamente estabilidad frente a proteólisis y potenciar otras propiedades (estructura 1A: Hart, S. y Etzkorn, F., 1999. J. Org. Chem., 64:2998-2999; estructura 1B: Hanessian, S. y McNaughton-Smith, G., "Synthesis of a Versatile Peptidomimetic Scaffold" en Methods in Molecular Medicine, Vol. 23: Peptidomimetics Protocols, W. Kazmierski, Ed. (Humana Press Inc., Totowa, N.J., 1999), Capítulo 10, págs. 161-174; estructura 1C: WO 01/16135).

La figura 2 es una representación de los aminoácidos (4), que contiene una función aminoalcohol, y (5) que contiene una función alcóxiamino.

La figura 3 es una representación que muestra la ciclación de cisteína con una función bromoacetamida colgante (este procedimiento se denomina en el presente documento "esquema 1").

La figura 4 es una representación que muestra la ciclación intramolecular de funciones aldehído y funciones aminomercaptano vecinales ubicadas adecuadamente para proporcionar tiazolidinas que dan como resultado la formación de un péptido bicíclico, del que un anillo está formado por los residuos en la cadena principal, y siendo el segundo anillo, el anillo de tiazolidina (este procedimiento se denomina en el presente documento "esquema 2").

La figura 5 es una representación que muestra cómo puede actuar una función lactama, disponible mediante acoplamiento intramolecular a través de reactivos de acoplamiento peptídico convencionales (tales como HATU, PyBOP, etc.) como sustituto para el enlace disulfuro. Se muestra el enfoque de Dde/Dmab (y se denomina en el presente documento "esquema 3").

La figura 6 es una representación que muestra la reacción de Grubbs (denominada en el presente documento "esquema 4").

Las figuras 7A y 7B son estructuras químicas de restos de fosfolípido.

Las figuras 8A-F muestran estructuras de quelantes de metal preferidos.

La figura 9 es una representación esquemática de la estrategia de selección que se empleó para identificar polipéptidos de unión a cMet. TEA = trietilamina, infección con perlas = captura de fago no eluido que permaneció unido a las perlas de cMet-Fc/proteína-A.

La figura 10 ilustra las propiedades inhibitoras del crecimiento del péptido de unión a cMet, SEQ ID NO:365.

La figura 11 muestra un diagrama esquemático para la preparación de SEQ ID NO:514 conjugada a un resto de 6-PnAO-Glut, (denominado en el presente documento "esquema 5").

La figura 12 muestra un diagrama esquemático para la preparación de un heterodímero que contiene las SEQ ID NO: 514 y 515 unidas mediante un ligador K(PnAO6-Glut) (denominado en el presente documento "esquema 5").

Las figuras 13A-13C muestran las estructuras químicas de tres heterodímeros siguientes: La figura 13A muestra la SEQ ID NO:514 unida a la SEQ ID NO:515 (Ac-GSP EMCMMFPFLYPCNHHAPGGGK {PnAO6-Glut-K[Ac-GSFFPCWRIDRFGYCHANAPGGGKJJ-Glut]-NH₂}-NH₂); la figura 13B muestra la SEQ ID NO:515 unida a la SEQ ID NO:516 (Ac-GSFFPCWRIDRFGYCHANAPGGGK{PnAO6-Glut-K[Ac-AQEWERYFVDGFWGSGWFGIPHGGGK(JJ-Glut)-NH₂]-NH₂}); y la figura 13C muestra SEQ ID NO:514 unida a SEQ ID NO:517 (Ac-

GSPEMCMMPFLYPCNHAPGGGK{PnAO6-Glut-K[Ac-GDYSECFEPDSFEVKCYDRDPGGGK(JJ-Glut)-NH₂]}-NH₂).

La figura 14 es una representación gráfica de datos que muestran la unión de derivados de SEQ ID NO:514 con diferente longitud de espaciador y biotina. Los derivados no tienen ningún espaciador, tienen un espaciador J y dos espaciadores J respectivamente entre la secuencia de direccionamiento y biotina.

Descripción detallada de la invención

Sigue una descripción de realizaciones preferidas de la invención.

La presente invención proporciona nuevos restos de unión que se unen al receptor del factor de crecimiento de hepatocitos ("HGF" o "cMet") tal como se define en las reivindicaciones. Tales restos de unión hacen posible la detección, obtención de imágenes y localización eficaces de células activadas que muestran la expresión de cMet regulada por incremento y la unión de HGF a cMet. Tales células activadas son iniciadores de la proliferación celular, y por tanto los polipéptidos descritos en el presente documento proporcionan un medio de detección, monitorización y localización de sitios de proliferación. En particular, los restos de unión de esta invención, que incluyen polipéptidos y constructos polipeptídicos multiméricos, cuando se marcan apropiadamente, son útiles para la detección, obtención de imágenes y localización de tumores u otros trastornos proliferativos que resultan de la proliferación celular desregulada (por ejemplo, cáncer). Por tanto, los polipéptidos de unión y constructos polipeptídicos multiméricos de la invención pueden usarse para formar una variedad de agentes de diagnóstico y terapéuticos para diagnosticar y tratar el crecimiento de tumor neoplásico u otros trastornos proliferativos. Además, los polipéptidos de unión y constructos polipeptídicos multiméricos pueden usarse en sí mismos como agentes terapéuticos.

Se aislaron polipéptidos de unión a cMet específicos según la presente invención inicialmente mediante el cribado de colecciones de presentación en fago, es decir, poblaciones de bacteriófago recombinante transformadas para expresar un péptido exógeno en su superficie. Para aislar nuevos restos de unión a polipéptido para una diana particular, tal como cMet, es especialmente ventajoso el cribado de grandes colecciones de péptidos, por ejemplo usando técnicas de presentación en fago, en la que pueden someterse a prueba números muy grandes (por ejemplo, 5×10^9) de posibles agentes de unión y aislarse los agentes de unión satisfactorios en un corto periodo de tiempo.

Para preparar una colección de fagos de presentación de polipéptidos para cribar polipéptidos de unión tales como polipéptidos de unión a cMet y/o polipéptidos que se unen a un complejo que comprende HGF unido a cMet, se selecciona un dominio de unión candidato para que sirva como molde estructural para los péptidos que van a presentarse en la colección. La colección de fagos está compuesta por una multiplicidad de análogos del molde o dominio parental. El molde de dominio de unión puede ser una proteína que se produce de manera natural o sintética, o una región o un dominio de una proteína. El molde de dominio de unión puede seleccionarse basándose en el conocimiento de una interacción conocida entre el molde de dominio de unión y la diana de unión, pero esto no es crítico. De hecho, no es esencial que el dominio seleccionado actúe como molde para la colección o tenga cualquier afinidad por la diana en absoluto; su propósito es proporcionar una estructura a partir de la que pueda generarse una multiplicidad (colección) de polipéptidos de estructura similar (análogos), multiplicidad de análogos que incluirá uno o más análogos que presentan las propiedades de unión deseadas (y cualquier otra propiedad cribada).

Al seleccionar el molde o dominio de unión parental en el que basar las secuencias de aminoácidos variadas de la colección, una importante consideración es cómo se presentarán los dominios peptídicos variados a la diana, es decir, en qué conformación entrarán en contacto los análogos peptídicos con la diana. En las metodologías de presentación en fago, por ejemplo, se generan los análogos mediante inserción de ADN sintético que codifica los análogos en el fago, lo que da como resultado la presentación del análogo en las superficies del fago. Tales colecciones de fagos, tales como fago M13, que presentan una amplia variedad de diferentes polipéptidos, puede prepararse usando técnicas tal como se describe, por ejemplo, en Kay *et al.*, Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual (Academic Press, Inc., San Diego, 1996) y el documento US 5.223.409 (Ladner *et al.*), incorporados en el presente documento como referencia.

Al aislar los polipéptidos específicos según esta invención, se cribaron inicialmente siete colecciones de péptidos cíclicos (o de "bucle"), designadas como TN6, TN7, TN8, TN9, TN10, TN11, TN12, y una colección lineal, designada como LN20. Cada colección se construyó para la expresión de polipéptidos diversificados en el fago M13. Las siete colecciones que tienen una designación "TN" se diseñaron para presentar un bucle de péptido exógeno variado, corto de 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 aminoácidos, respectivamente, en la superficie del fago M13, en el extremo aminoterminal de la proteína III. Las colecciones se designan como TN6 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $3,3 \times 10^{12}$), TN7 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $1,2 \times 10^{14}$), TN8 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $2,2 \times 10^{15}$), TN9 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $4,2 \times 10^{16}$), TN10 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $3,0 \times 10^{16}$), TN11 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $1,5 \times 10^{19}$),

TN12 (que tiene una diversidad de secuencia de $4,6 \times 10^{19}$) y LN20 (que tiene una posible diversidad de secuencia de aminoácidos de $3,8 \times 10^{25}$).

La colección TN6 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 12 aminoácidos. La colección TN6 utilizó una secuencia de molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Cys - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12. Los aminoácidos en las posiciones 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10 y 11 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys). Los aminoácidos en las posiciones 1 y 12 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys), ácido glutámico (Glu), isoleucina (Ile), lisina (Lys), metionina (Met) y treonina (Thr).

La colección TN7 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 13 aminoácidos. La colección TN7 utilizó una secuencia de molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Cys - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13. Los aminoácidos en las posiciones de aminoácido 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12 y 13 del molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

La colección TN8 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 14 aminoácidos. La colección TN8 utilizó una secuencia de molde de Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Cys - Xaa12 - Xaa13 - Xaa14. Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13 y 14 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

La colección TN9 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 15 aminoácidos. La colección TN9 utilizó una secuencia de molde Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Cys - Xaa13 - Xaa14 - Xaa15. Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14 y 15 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

La colección TN10 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 16 aminoácidos. La colección TN10 utilizó una secuencia de molde Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Cys - Xaa14 - Xaa15 - Xaa16. Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 15 y 16 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido seleccionado de un grupo de 10 aminoácidos: D, F, H, L, N, P, R, S, W o Y). Los aminoácidos en las posiciones 3 y 14 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido seleccionado de un grupo de 14 aminoácidos: A, D, F, G, H, L, N, P, Q, R, S, V, W o Y). Los aminoácidos en las posiciones 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y 12 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

La colección TN11 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 17 aminoácidos. La colección TN11 utilizó una secuencia de molde Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13 - Cys - Xaa15 - Xaa16 - Xaa17. Los aminoácidos en las posiciones 1 a través de 3, 5 a través de 13 y 15 a través de 17 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

La colección TN12 se construyó para presentar un único bucle de unión a microproteína contenido en un molde de 18 aminoácidos. La colección TN12 utilizó una secuencia de molde Xaa1 - Xaa2 - Xaa3 - Cys - Xaa5 - Xaa6 - Xaa7 - Xaa8 - Xaa9 - Xaa10 - Xaa11 - Xaa12 - Xaa13 - Xaa14 - Cys - Xaa16 - Xaa17 - Xaa18. Los aminoácidos en las posiciones 1, 2, 17 y 18 en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido seleccionado de un grupo de 12 aminoácidos: A, D, F, G, H, L, N, P, R, S, W o Y). Los aminoácidos en las posiciones 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 16 se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

La colección LN20 se construyó para presentar múltiples péptidos lineales en la superficie de un fago. Cada fago, sin embargo, presenta múltiples copias de la misma secuencia. Por tanto, un único fago presentará, por ejemplo, cinco copias de una secuencia particular, un fago diferente presentará, por ejemplo, cinco copias de una secuencia diferente, etc. Los péptidos lineales se proporcionan en un molde de 20 aminoácidos. Los aminoácidos en cada posición en el molde se variaron para permitir cualquier aminoácido excepto cisteína (Cys).

Los polipéptidos de unión proporcionados en el presente documento pueden incluir adiciones o truncamientos en los extremos N y/o C-terminal. Se espera que tales polipéptidos de unión modificados se unan a cMet. Por ejemplo, un ligador -GGGK (SEQ ID NO:513) puede estar presente en el extremo N-terminal de los polipéptidos de unión proporcionados en el presente documento. Podrían usarse otros ligadores, tales como -GSGK (SEQ ID NO:651), o -GSGSK (SEQ ID NO:652). Se espera que polipéptidos de unión que comprenden la parte de bucle de los moldes y secuencias proporcionados en el presente documento se unan a cMet. La parte de bucle de los moldes y secuencias incluye las secuencias entre e incluyendo los dos residuos de cisteína que se espera que formen un enlace disulfuro, generando de ese modo una estructura de bucle peptídico. Además, los polipéptidos de unión de la presente invención pueden incluir residuos de aminoácido adicionales en los extremos N y/o C-terminal.

Las colecciones de presentación en fago se crearon realizando una serie designada de mutaciones o variaciones dentro de una secuencia codificante del molde polipeptídico, codificando cada secuencia mutante un análogo peptídico correspondiente en estructura global al molde excepto porque tiene una o más variaciones de aminoácido

en la secuencia del molde. El ADN variado novedoso (mutado) proporciona diversidad de secuencia, y cada fago transformante presenta una variante de la secuencia de aminoácidos de molde inicial codificada por el ADN, que conduce a una población de fagos (colección) que presenta un amplio número de secuencias de aminoácidos diferentes pero estructuralmente relacionadas. Se espera que las variaciones de aminoácido alteren las propiedades de unión del dominio o péptido de unión sin alterar significativamente su estructura, al menos para la mayor parte de sustituciones. Se prefiere que las posiciones de aminoácido que se seleccionan para variación (posiciones de aminoácido variables) sean posiciones de aminoácido de superficie, es decir, posiciones en la secuencia de aminoácidos de los dominios que, cuando el dominio está en su conformación más estable, aparecen en la superficie exterior del dominio (es decir, la superficie expuesta a la disolución). Lo más preferiblemente, las posiciones de aminoácido que van a variarse serán adyacentes o próximas entre sí, de modo que se maximice el efecto de las sustituciones.

Tal como se indicó previamente, las técnicas comentadas en Kay *et al.*, Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual (Academic Press, Inc., San Diego, 1996) y el documento US 5.223.409 son particularmente útiles en la preparación de una colección de posibles agentes de unión correspondientes al molde parental seleccionado. Se prepararon colecciones tal como se comentó anteriormente según tales técnicas, y se seleccionaron polipéptidos de unión a cMet frente a una diana inmovilizada, tal como se explica en los siguientes ejemplos.

En un cribado típico, se pone en contacto una colección de fagos con y se permite que se unan a la diana, o un subcomponente particular de la misma. Para facilitar la separación de agentes de unión y agentes sin unión, es conveniente inmovilizar la diana sobre un soporte sólido. Los fagos que portan un resto de unión a la diana forman un complejo con la diana sobre el soporte sólido, mientras que los fagos sin unión permanecen en disolución y pueden eliminarse por lavado con tampón en exceso. Entonces se liberan los fagos unidos de la diana cambiando el tampón a un pH extremo (pH 2 o pH 10), cambiando la fuerza iónica del tampón, añadiendo desnaturantes, u otros medios conocidos. Para aislar los fagos de unión que muestran los polipéptidos de la presente invención, se realiza una elución de proteína, es decir, se eluyen algunos fagos de la diana usando HGF en disolución (elución competitiva). Adicionalmente, por ejemplo, se capturaron fagos de muy alta afinidad que no pudieron desplazarse por competencia durante incubación con HGF por la noche usando el fago todavía unido a sustrato para infección de células de *E. coli*.

Los fagos recuperados pueden amplificarse entonces a través de infección de células bacterianas y el proceso de cribado puede repetirse con la nueva combinación que está empobrecida ahora en agentes sin unión y enriquecida en agentes de unión. La recuperación incluso de unos pocos fagos de unión es suficiente para llevar el proceso a completarse. Después de unas cuantas tandas de selección, las secuencias génicas que codifican los restos de unión derivados de clones de fagos seleccionados en la combinación de unión se determinan mediante procedimientos convencionales, descritos a continuación, que revelan la secuencia peptídica que confiere afinidad de unión del fago a la diana. Cuando funciona el proceso de selección, la diversidad de secuencia de la población disminuye con cada tanda de selección hasta que quedan los agentes de unión deseados. Las secuencias convergen en un pequeño número de agentes de unión relacionados, normalmente 10-50 de aproximadamente 10^9 a 10^{10} candidatos originales de cada colección. Un aumento del número de fagos recuperados en cada tanda de selección, y naturalmente, la recuperación de secuencias estrechamente relacionadas, son buenas indicaciones de que se ha producido convergencia de la colección en un cribado. Después de identificarse un conjunto de polipéptidos de unión, la información de secuencia puede usarse para diseñar otras colecciones de fagos secundarias, sesgadas para miembros que tienen propiedades deseadas adicionales.

La formación del bucle de unión a disulfuro es ventajosa porque conduce a un aumento de afinidad y especificidad por tales péptidos. Sin embargo, en suero, el enlace disulfuro puede abrirse por cisteínas libres u otras moléculas que contienen tiol. Por tanto, podría ser útil modificar los residuos de cisteína para reemplazar la reticulación de disulfuro por otra unión menos reactiva: la reticulación $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ tiene una geometría preferida en la que el enlace diédrico entre azufres es próximo a 90 grados, pero la geometría exacta está determinada por el contexto de otros grupos laterales y el estado de unión de la molécula. Las modificaciones preferidas de la reticulación de cierre del bucle de unión conservarán en la medida de lo posible los ángulos y las longitudes de enlace globales. Tales reticulaciones alternativas adecuadas incluyen uniones tioéter tales como $-\text{CH}_2-\text{SCH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; uniones lactama o amida tales como $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$; uniones éter tales como $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$; puentes de alquileo tales como $-(\text{CH}_2)_n-$ (en el que $n = 4, 5$ ó 6); la unión $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, y grupos similares conocidos en la técnica.

Aunque los polipéptidos que contienen un bucle de unión con uniones disulfuro estable son los más preferidos, pueden prepararse fácilmente polipéptidos lineales derivados de las secuencias anteriores, por ejemplo, mediante sustitución de uno o ambos residuos de cisteína, que pueden conservar al menos parte de la actividad de unión a cMet del polipéptido original que contiene la unión disulfuro. Al realizar tales sustituciones por Cys, se prefieren los aminoácidos Gly, Ser y Ala, y también se prefiere sustituir ambos residuos de Cys, de modo que no se deje una única Cys que podría provocar que dimerice el polipéptido o reaccione con otros grupos tiol libres en una disolución.

La síntesis directa de los polipéptidos de la invención puede lograrse usando técnicas convencionales, incluyendo síntesis peptídica en fase sólida, síntesis en fase de disolución, etc. Se prefiere la síntesis en fase sólida (véase, por

ejemplo, Stewart *et al.*, Solid-Phase Peptide Synthesis (W. H. Freeman Co., San Francisco, 1989); Merrifield, J., 1963, Am. Chem. Soc., 85:2149-2154; Bodanszky y Bodanszky, The Practice of Peptide Synthesis (Springer-Verlag, Nueva York, 1984)).

- 5 También pueden prepararse polipéptidos según la invención comercialmente por empresas que proporcionan la síntesis peptídica como servicio (por ejemplo, BACHEM Bioscience, Inc., King of Prussia, PA; Quality Controlled Biochemicals, Inc., Hopkinton, MA).

10 También están disponibles máquinas de síntesis peptídica automatizada, tales como las fabricadas por Perkin-Elmer Applied Biosystems.

El compuesto polipeptídico se purifica preferiblemente después de haberse aislado o sintetizado mediante técnicas o bien químicas o bien recombinantes. Con propósitos de purificación, hay muchos procedimientos convencionales que pueden emplearse, incluyendo cromatografía de líquidos de alta presión de fase inversa (RP-HPLC) usando una columna de sílice alquilada tal como sílice C₄, C₈ o C₁₈. Generalmente se usa una fase móvil en gradiente de contenido orgánico creciente para lograr la purificación, por ejemplo, acetonitrilo en un tampón acuoso, que contiene habitualmente una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético. También puede usarse cromatografía de intercambio iónico para separar péptidos basándose en su carga. El grado de pureza del polipéptido puede determinarse mediante diversos procedimientos, incluyendo la identificación de un gran pico principal en HPLC. Se prefiere un polipéptido que produce un único pico que es al menos el 95 % del material de introducción en una columna de HPLC. Se prefiere incluso más un polipéptido que produce un único pico que es al menos el 97 %, al menos el 98 %, al menos el 99 % o incluso el 99,5 % o más del material de introducción en una columna de HPLC.

Para garantizar que el péptido obtenido usando cualquiera de las técnicas descritas anteriormente es el péptido deseado para su uso en composiciones de la presente invención, puede llevarse a cabo el análisis de la composición peptídica. Tal análisis de composición puede llevarse a cabo usando espectrometría de masas de alta resolución para determinar el peso molecular del péptido. Alternativamente, el contenido de aminoácidos del péptido puede confirmarse hidrolizando el péptido en ácido acuoso, y separando, identificando y cuantificando los componentes de la mezcla usando HPLC, o un analizador de aminoácidos. También puede usarse secuenciadores de proteínas que degradan secuencialmente el péptido e identifican los aminoácidos en orden, para determinar la secuencia del péptido.

También pueden producirse polipéptidos de unión a cMet según la presente invención usando técnicas de ADN recombinante, que utilizan ácidos nucleicos (polinucleótidos) que codifican los polipéptidos según esta invención y que los expresan luego de manera recombinante, es decir, manipulando células huésped mediante la introducción de moléculas de ácido nucleico exógeno de modos conocidos para hacer que tales células huésped produzcan los polipéptidos de unión a cMet deseados. Tales procedimientos están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Davis *et al.*, Basic Methods in Molecular Biology (1986)). La producción recombinante de péptidos cortos, tales como los descritos en el presente documento, podría no ser práctica en comparación con la síntesis directa, sin embargo pueden ser muy ventajosos medios de producción recombinantes en los que se incorpora un resto de unión a cMet de esta invención en un polipéptido híbrido o una proteína de fusión.

En la práctica de la presente invención, una determinación de la afinidad del resto de unión a cMet para cMet con relación a otra proteína o diana es una medida útil, y se denomina especificidad por cMet. Los ensayos convencionales para cuantificar la unión y determinar la afinidad incluyen diálisis de equilibrio, unión de equilibrio, filtración en gel, o la monitorización de numerosos cambios espectroscópicos (tales como un cambio en la polarización de fluorescencia) que resultan de la interacción del resto de unión y su diana. Estas técnicas miden la concentración de ligando unido y libre en función de la concentración de ligando (o proteína). La concentración de polipéptido unido ([Unido]) se refiere a la concentración de polipéptido libre ([Libre]) y la concentración de sitios de unión para el polipéptido, es decir, en cMet, (N), tal como se describe en la siguiente ecuación:

$$[\text{Unido}] = N \times [\text{Libre}] / ((1/K_a) + [\text{Libre}]).$$

Una solución de los datos de esta ecuación produce la constante de asociación, K_a, una medida cuantitativa de la afinidad de unión. La constante de asociación, K_a es la inversa de la constante de disociación, K_D. La K_D se notifica más frecuentemente en mediciones de afinidad. Los polipéptidos de unión a cMet preferidos tienen una K_D para cMet en el intervalo de, por ejemplo, menos de 1 nanomolar (nM), 1 nM a 100 micromolar (μM), que incluye valores de K_D de menos de 10 nM, menos de 20 nM, menos de 40 nM, menos de 60 nM, menos de 80 nM, menos de 1 μM, menos de 5 μM, menos de 10 μM, menos de 20 μM, menos de 40 μM, menos de 60 μM y menos de 80 μM.

Cuando se emplean restos de unión a cMet como agentes de obtención de imágenes, otros aspectos de especificidad de unión se vuelven importantes; los agentes de obtención de imágenes operan en un sistema dinámico en el que la unión del agente de obtención de imágenes a la diana (cMet, por ejemplo, en células activadas) podría no estar en un estado de equilibrio estable en la totalidad del procedimiento de obtención de imágenes. Por ejemplo, cuando el agente de obtención de imágenes se inyecta inicialmente, la concentración de agente de obtención de imágenes y de complejo agente-diana aumentan rápidamente. Poco después de la

inyección, sin embargo, el agente de obtención de imágenes circulante (libre) comienza a eliminarse a través de los riñones o el hígado, y la concentración plasmática de agente de obtención de imágenes comienza a disminuir. Esta disminución de la concentración de agente de obtención de imágenes libre en el plasma provoca eventualmente que se disocie el complejo agente-diana. La utilidad de un agente de obtención de imágenes depende de la diferencia en la velocidad de disociación de agente-diana con relación a la velocidad de eliminación del agente. Idealmente, la velocidad de disociación será lenta en comparación con la velocidad de eliminación, lo que da como resultado un largo tiempo de obtención de imágenes durante el cual hay una alta concentración de complejo agente-diana y una baja concentración de agente de obtención de imágenes libre (señal de fondo) en el plasma.

La medición cuantitativa de velocidades de disociación puede realizarse usando varios procedimientos conocidos en la técnica, tales como fluorimetría con fibra óptica (véase, por ejemplo, Anderson y Miller, 1988, Clin. Chem., 34:1417-21), resonancia de plasmón superficial (véanse, por ejemplo, Malmberg *et al.*, 1996, J. Immunol. Methods, 198:51-7; y Schuck, 1997, Curr. Op. Biotechnol., 8:498-502), espejo resonante y guías de ondas planas acopladas a rejillas (véase, por ejemplo, Hutchinson, 1995, Molec. Biotechnol., 3:47-54). Están disponibles comercialmente biosensores automatizados para medir la cinética de unión: sensor de resonancia de plasmón superficial de BIAcore (Biacore AB, Uppsala SE), sensor de espejo resonante de IAsys (Fisons Applied Sensor Technology, Cambridge GB), BIOS-1 sensor de guías de ondas planas acopladas a rejillas (Artificial Sensor Instruments, Zúrich CH).

Procedimientos de cribado de polipéptidos identificados mediante presentación en fago por su capacidad para unirse a células que expresan la diana

Se proporcionan procedimientos de cribado de polipéptidos de unión identificados mediante presentación en fago por su capacidad para unirse a células que expresan la diana (y no a células que no expresan la diana). Estos procedimientos abordan un problema importante asociado con el cribado de péptidos identificados mediante presentación en fago: frecuentemente los péptidos así identificados no tienen suficiente afinidad por la diana como para cribarse frente a células que expresan la diana en ensayos convencionales. Sin embargo, determinar que un péptido identificado en fago particular se une a células que expresan la diana (y no se une a células que no lo hacen) es una información crítica en la identificación de péptidos de unión que son posibles restos de selección de diana *in vivo*, ya se usen como monómeros o como parte de un constructo multimérico. El procedimiento se aprovecha del aumento de afinidad y avidez asociado con la unión multivalente y permite el cribado de polipéptidos con bajas afinidades frente a células que expresan la diana.

El procedimiento generalmente consiste en la preparación y cribado de constructos multiméricos que incluyen uno o más polipéptidos de unión. Por ejemplo, los polipéptidos identificados mediante presentación en fago como que se unen a una diana se biotinilan y se complejan con avidina, estreptavidina o neutravidina para formar constructos tetraméricos. Estos constructos tetraméricos se incuban entonces con células que expresan la diana deseada y células que no lo hacen, y se detecta la unión del constructo tetramérico. Puede detectarse la unión usando cualquier procedimiento de detección conocido en la técnica. Por ejemplo, para detectar la unión, puede conjugarse la avidina, estreptavidina o neutravidina a un marcador detectable (por ejemplo, un marcador radiactivo, un marcador fluorescente o un marcador enzimático que experimenta un cambio de color, tal como HRP (peroxidasa del rábano picante), TMB (tetrametilbencidina) o fosfatasa alcalina).

Los péptidos biotinilados se complejan preferiblemente con neutravidina-HRP. La neutravidina presenta menor unión no específica a moléculas que las demás alternativas debido a la ausencia de restos de hidrato de carbono de unión a lectina y dominio RYD de unión a receptor de adhesión celular en neutravidina (Hiller, Y. *et al.*, 1987. Biochem. J., 248:167-171; Alon, *Ret al.*, 1990. Biochem. Biophys. Res. Commun., 170:1236-41).

Los constructos tetraméricos pueden cribarse frente a células que expresan de manera natural la diana o células que se han modificado por ingeniería mediante tecnologías de ADN recombinante para expresar la diana (por ejemplo, transfectantes, transformantes, etc.). Si se usan células que se han transfectado para expresar la diana, pueden usarse células transfectadas de manera simulada (es decir, células transfectadas sin el material genético que codifica la diana) como control.

Los complejos tetraméricos pueden cribarse opcionalmente en presencia de suero. Por tanto, también puede usarse el ensayo para evaluar rápidamente el efecto del suero sobre la unión de péptidos a la diana.

Los procedimientos divulgados en el presente documento son particularmente útiles en la preparación y evaluación de combinaciones de distintos polipéptidos de unión para su uso en constructos de direccionamiento diméricos o multiméricos que contienen dos o más polipéptidos de unión. El uso de complejos de biotina/avidina permite la preparación relativamente fácil de constructos tetraméricos que contienen de uno a cuatro péptidos de unión diferentes. Además, se ha hallado ahora que la afinidad y avidez de un constructo de direccionamiento pueden aumentarse mediante la inclusión de dos o más restos de direccionamiento que se unen a diferentes epítopos en la misma diana. Los procedimientos de cribado descritos en el presente documento son útiles en la identificación de combinaciones de polipéptidos de unión que podrían tener afinidad aumentada cuando se incluyen en tales constructos multiméricos.

Los procedimientos de cribado descritos en el presente documento pueden usarse para cribar polipéptidos de unión a cMet identificados mediante presentación en fago, tales como los descritos en el presente documento. Estos procedimientos pueden usarse para evaluar la unión específica de polipéptidos de unión a cMet a células que expresan cMet o se han modificado por ingeniería para expresar cMet. Los complejos tetraméricos de polipéptidos de unión a cMet biotinilados de la invención y, por ejemplo, neutravidina-HRP pueden prepararse y cribarse frente a células transfectadas para expresar cMet así como células transfectadas de manera simulada, que no expresan cMet.

El ensayo puede usarse para identificar polipéptidos de unión a cMet que se unen a específicamente a células que expresan cMet (y no se unen a células que no expresan cMet) incluso cuando la K_D monodentada del polipéptido es del orden de 200 nM-300 nM. El ensayo puede usarse para seleccionar constructos homotetraméricos que contienen cuatro copias de un único polipéptido de unión a cMet de la invención así como heterotetraméricos (constructos que contienen dos o más polipéptidos de unión a cMet diferentes). Los procedimientos descritos en el presente documento son particularmente útiles para evaluar combinaciones de polipéptidos de unión a cMet para su uso en constructos multiméricos, particularmente constructos que contienen dos o más polipéptidos de unión a cMet que se unen a diferentes epítomos de cMet.

El ensayo también puede usarse para evaluar el efecto del suero sobre los polipéptidos de unión a cMet.

Modificación u optimización de polipéptidos de unión a cMet

Tal como se comenta, los polipéptidos modificados u optimizados están incluidos dentro de la definición de "polipéptidos de unión a cMet". Específicamente, una secuencia de polipéptido identificada mediante presentación en fago puede modificarse para optimizar su potencia, comportamiento farmacocinético, estabilidad y/u otras propiedades biológicas, físicas y químicas.

Sustitución de residuos de aminoácido

Por ejemplo, pueden realizarse los siguientes cambios de aminoácidos isostéricos y/o conservativos en la secuencia de polipéptido parental con la esperanza de que los polipéptidos resultantes tendrán un perfil similar o mejorado de las propiedades descritas anteriormente:

Sustitución de aminoácidos hidrófobos sustituidos con alquilo: incluyendo alanina, leucina, isoleucina, valina, norleucina, ácido S-2-aminobutírico, S-ciclohexilalanina u otros alfa-aminoácidos simples sustituidos con una cadena lateral alifática de carbonos C1-10 incluyendo sustituciones alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena ramificada, cíclica y lineal.

Sustitución de aminoácidos hidrófobos con sustitución aromática: incluyendo fenilalanina, triptófano, tirosina, bifenilalanina, 1-naftilalanina, 2-naftilalanina, 2-benzotienilalanina, 3-benzotienilalanina, histidina, formas sustituidas con amino, alquilamino, dialquilamino, aza, halogenadas (fluoro, cloro, bromo o yodo) o con alcoxilo (de C₁-C₄) de los aminoácidos aromáticos enumerados previamente, de los que son ejemplos ilustrativos: 2-, 3- o 4-aminofenilalanina, 2-, 3- o 4-clorofenilalanina, 2-, 3- o 4-metilfenilalanina, 2-, 3- o 4-metoxifenilalanina, 5-amino-, 5-cloro-, 5-metil o 5-metoxitriptófano, 2'-, 3'-, o 4'-amino-, 2'-, 3'-, o 4'-cloro-, 2, 3 ó 4-bifenilalanina, 2', -3', o 4'-metil-2, 3 ó 4-bifenilalanina y 2- o 3-piridilalanina.

Sustitución de aminoácidos que contienen funciones básicas: incluyendo arginina, lisina, histidina, ornitina, ácido 2,3-diaminopropiónico, homoarginina, derivados sustituidos con alquilo, alquenilo o arilo (de C₁-C₁₀ ramificados, lineales o cíclicos) de los aminoácidos anteriores, ya esté el sustituyente en los heteroátomos (tales como el nitrógeno alfa, o el nitrógeno o nitrógenos distales, o en el carbono alfa, en la posición pro-R por ejemplo. Los compuestos que sirven como ejemplos ilustrativos incluyen: N-épsilon-isopropil-lisina, 3-(4-tetrahidropiridil)glicina, 3-(4-tetrahidropiridil)alanina, N,N-gamma,gamma'-dietilhomoarginina. También están incluidos compuestos tales como alfa-metilarginina, ácido alfa-metil-2,3-diaminopropiónico, alfa-metilhistidina, alfa-metilornitina en los que el grupo alquilo ocupa la posición pro-R del carbono alfa. También están incluidas las amidas formadas a partir de ácidos carboxílicos alquílicos, aromáticos, heteroaromáticos (en los que el grupo heteroaromático tiene uno o más nitrógenos, oxígenos o átomos de azufre individualmente o en combinación) o cualquiera de los muchos derivados activados bien conocidos tales como cloruros de ácido, ésteres activos, azolidas activas y derivados relacionados) y lisina, ornitina o ácido 2,3-diaminopropiónico.

Sustitución de aminoácidos ácidos: incluyendo ácido aspártico, ácido glutámico, ácido homoglutámico, tirosina, alquil-, aril-, arilalquil- y heteroarilsulfonamidas del ácido 2,4-diaminopropiónico, ornitina o lisina y alquilaminoácidos sustituidos con tetrazol.

Sustitución de residuos de amida de cadena lateral: incluyendo asparagina, glutamina, y derivados sustituidos con alquilo o grupo aromático de asparagina o glutamina.

Sustitución de aminoácidos que contienen hidroxilo: incluyendo serina, treonina, homoserina, ácido 2,3-

diaminopropiónico, y derivados sustituidos con alquilo o grupo aromático de serina o treonina. También se entiende que los aminoácidos dentro de cada una de las categorías enumeradas anteriormente pueden sustituirse por otro del mismo grupo.

5 Sustitución de enlaces amida

Otro tipo de modificación dentro del alcance de la invención es sustituir los enlaces amida dentro de la estructura principal del polipéptido. Por ejemplo, para reducir o eliminar proteólisis no deseada, u otras rutas de degradación que disminuyen la estabilidad en suero, lo que da como resultado bioactividad reducida o suprimida, o para restringir o aumentar la flexibilidad conformacional, pueden sustituirse enlaces amida dentro de la estructura principal de los péptidos por una funcionalidad que imita la conformación existente o altera la conformación de la manera deseada. Tales modificaciones pueden producir afinidad de unión aumentada o comportamiento farmacocinético mejorado. Se entiende que aquellos con conocimientos en la técnica de la síntesis peptídica pueden realizar los siguientes cambios de enlace amida para cualquier enlace amida que conecte dos aminoácidos con la esperanza de que los péptidos resultantes pudieran tener la misma actividad o mejorada: inserción de alfa-N-metilamidas o tioamidas de estructura principal de amida de péptido, retirada del carbonilo para producir las aminas secundarias relacionadas, reemplazo de un aminoácido por un aza-aminoácido para producir derivados de semicarbazona, y uso de E-olefinas y E-olefinas sustituidas como sustitutos de enlace amida.

20 Introducción de D-aminoácidos

Otro enfoque dentro del alcance de la invención es la introducción de D-alanina, u otro D-aminoácido, distal o proximal al enlace peptídico lábil. En este caso, también se entiende por los expertos en la técnica que tales sustituciones de D-aminoácido pueden, y a veces, deben realizarse, por D-aminoácidos cuyas cadenas laterales no son reemplazos conservativos de las del L-aminoácido que está reemplazándose. Esto se debe a la diferencia de quiralidad, y por tanto, de orientación de cadena lateral, que podría dar como resultado el acceso a una región previamente inexplorada del sitio de unión de la diana que tiene restos de diferente carga, hidrofobicidad, requisitos estéricos etc. que aquellos a los que da servicio la cadena lateral del L-aminoácido reemplazado.

30 Modificaciones para mejorar las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas

También se entiende que el uso de uno o más polipéptidos de unión a cMet en una aplicación particular podría beneficiarse mediante modificaciones del péptido o formulaciones del péptido para mejorar el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. Se espera que las propiedades del péptido puedan cambiarse mediante la unión de restos que se prevé que provocarán las propiedades físicas o químicas deseadas. Tales restos pueden colgarse del péptido usando ácidos o aminas, mediante enlaces amida o enlaces urea, respectivamente, al extremo N o C-terminal del péptido, o al grupo amino colgante de una lisina o un derivado de lisina ubicado adecuadamente, ácido 2,3-diaminopropiónico, ornitina, u otro aminoácido en el péptido que posee un grupo amina colgante o un grupo hidrazina o alcoxiamina colgante. A la inversa, pueden desenmascarse selectivamente cadenas laterales de aminoácidos ácidos tales como las de Asp o Glu y amidarse con aminas que portan la funcionalidad de modificación deseada, o pueden modificarse de esta manera antes de la incorporación en la cadena peptídica. Los restos introducidos pueden ser grupos que son grupos alquilo o aromáticos hidrófilos, básicos o apolares dependiendo del péptido de interés y los requisitos exactos para la modificación de sus propiedades.

45 Glicosilación de residuos de aminoácido

Aún otra modificación dentro del alcance de la invención es la glicosilación de uno o más residuos de aminoácido (por ejemplo, residuos de serina o treonina) en el polipéptido de unión a cMet. La glicosilación, que puede llevarse a cabo usando condiciones convencionales, puede usarse para potenciar la solubilidad, alterar la farmacocinética y farmacodinamia o para potenciar la unión mediante una interacción específica o no específica que implica el resto glicosídico.

Formación de sales

También está dentro del alcance de la invención formar diferentes sales que podrían aumentar o disminuir la solubilidad en agua o la facilidad de formulación de estos péptidos. Estos pueden incluir, pero no se restringen a, N-metilglucamina (meglumina), acetato, oxalatos, ascorbatos, etc.

Modificaciones estructurales que conservan características estructurales

Aún otra modificación dentro del alcance de la invención es un truncamiento de polipéptidos cíclicos. La naturaleza cíclica de muchos polipéptidos de la invención limita el espacio conformacional disponible para la secuencia peptídica, particularmente dentro del ciclo. Por tanto un truncamiento del péptido en uno o más residuos distales o incluso proximales al ciclo, en la región o bien N-terminal o bien C-terminal, podría proporcionar péptidos truncados con actividad biológica similar o mejorada. Puede identificarse una secuencia de aminoácidos única, incluso de tan sólo tres aminoácidos, que es responsable de la actividad de unión, tal como se indica para péptidos RGD (Plow, E.

et al., 1987. Blood, 70: 110-5; Oldberg, A. *et al.*, 1988. J. Biol. Chem., 263:19433-19436; Taub, *Ret al.*, 1989. J. Biol. Chem., 264:259-65; Andrieux, A. *et al.*, 1989. J. Biol. Chem., 264:9258-65; y patentes estadounidenses n.^{os} 5.773.412 y 5.759.996).

- 5 También se ha mostrado en la bibliografía que pueden acortarse sustancialmente grandes ciclos peptídicos, eliminando aminoácidos foráneos, pero incluyendo sustancialmente los residuos de unión críticos. Véase la patente estadounidense n° 5.556.939.

10 Los péptidos cíclicos acortados pueden formarse usando enlaces disulfuro o enlaces amida de grupos amino y grupos ácido carboxílico ubicados adecuadamente.

Además, pueden añadirse D-aminoácidos a la secuencia peptídica para estabilizar características de giro (especialmente en el caso de glicina). En otro enfoque, pueden emplearse miméticos de giro o dipéptido alfa, beta, gamma o delta (tales como miméticos de giro α , β , γ o δ), algunos de los cuales se muestran en las figuras 1A-1C, para imitar motivos estructurales y características de giro en un péptido y proporcionar simultáneamente estabilidad frente a la proteólisis y potenciar otras propiedades tales como, por ejemplo, estabilidad conformacional y solubilidad (estructura 1A: Hart *et al.*, J. Org. Chem., 64, 2998-2999(1999); estructura 1B: Hanessian *et al.*, "Synthesis of a Versatile Peptidomimetic Scaffold" en Methods in Molecular Medicine, Vol. 23: Peptidomimetics Protocols, W. Kazmierski, Ed. (Humana Press Inc., Totowa, N.J., 1999), Capítulo 10, págs. 161-174; estructura 1C: WO 01/16135.

20 Sustitución de miméticos de disulfuro

También dentro del alcance de la invención está la sustitución de miméticos de disulfuro para enlaces disulfuro dentro de los péptidos de unión a cMet de la invención.

25 Cuando se emplean péptidos que contienen disulfuro en la generación de productos radiofarmacéuticos basados en ^{99m}Tc, u otros productos radiofarmacéuticos útiles basados en otros isótopos, un problema importante es la presencia del enlace disulfuro. Por ejemplo, la integridad del enlace disulfuro es difícil de mantener durante procedimientos diseñados para incorporar ^{99m}Tc mediante rutas que se basan en la reducción de ion pertecnato y la posterior incorporación de la especie de Tc reducida en sustancias que portan grupos de quelación específicos de Tc. Este se debe a que el enlace disulfuro se reduce bastante fácilmente por los agentes reductores usados habitualmente en kits concebidos para la preparación en una sola etapa de productos radiofarmacéuticos. Por tanto, la facilidad con la que puede reducirse el enlace disulfuro durante la quelación de Tc puede requerir la sustitución por miméticos de enlaces disulfuro. Por consiguiente, otra modificación dentro del alcance de la invención es sustituir el resto disulfuro por miméticos utilizando los procedimientos divulgados en el presente documento o conocidos por los expertos en la técnica, mientras se conserva la actividad y otras propiedades deseadas de los polipéptidos de unión a cMet de la invención.

40 1.) Ligador de oxima

Se ha empleado el resto de oxima como ligador por investigadores en varios contextos (Wahl, F. y Mutter, M., 1996. Tetrahedron Lett., 37:6861-6864). Tal como se muestra en la figura 2, los aminoácidos 4, que contienen una función aminoalcohol, y 5 que contienen una función alcóxiamino, pueden incorporarse en la cadena peptídica, no necesariamente en el extremo de la cadena peptídica. Después de la formación del péptido, pueden eliminarse los grupos protectores de la cadena lateral. Entonces se desenmascara el grupo aldehído y se forma una unión oxima.

2.) Ligador de lantionina

Las lantioninas son sulfuros cíclicos, en los que la unión disulfuro (S-S) se reemplaza por una unión carbono-azufre (C-S). Por tanto, la labilidad frente a la reducción es bastante menor. Pueden prepararse lantioninas mediante varios procedimientos incluyendo los comentados a continuación.

1) Preparación de lantioninas, usando péptidos bromoacetilados

55 Pueden prepararse fácilmente lantioninas usando procedimientos conocidos (Robey, F. y Fields, R., 1989. Anal. Biochem., 177:373-377; Inman, J. *et al.*, 1991. Bioconjug. Chem., 2:458-463; Ploinsky, A. *et al.*, 1992. J. Med. Chem., 35:4185-4194; Mayer *et al.*, "Peptides, Frontiers of Peptide Science", en Proceedings of the 15th American Peptide Symposium, Tam y Kaumaya (Eds.), 14-19 de junio de 1995, Nashville, Tenn. (Kluwer Academic Pub., Boston), pág. 291-292; Wakao *et al.*, Jpn. Kokai Tokyo Koho, documento JP 07300452 A2 (1995)). La preparación de péptidos usando síntesis peptídica automatizada con Boc seguida por el acoplamiento del extremo terminal del péptido con ácido bromoacético proporciona péptidos bromoacetilados con buen rendimiento. La escisión y desprotección de los péptidos puede lograrse usando HF/anisol. Si el péptido contiene un grupo cisteína, puede controlarse su reactividad con bajo pH. Si se eleva el pH del medio hasta 6-7, entonces puede tener lugar o bien polimerización o bien ciclación del péptido. La polimerización se favorece a una concentración alta (100 mg/ml) mientras que la ciclación se favorece a concentraciones menores (1 mg/ml), por ejemplo, 6 se cicla para dar 7 (denominado en el presente documento "esquema 1" tal como se muestra en la figura 3). Inman *et al.* demostraron

el uso de Na-(Boc)-Ne-[N-(bromoacetil)- β -alanil]-L-lisina como portador del grupo bromoacetilo que podría emplearse en la síntesis peptídica con Boc, permitiendo por tanto la colocación de un resto que porta bromoacetilo en cualquier lugar en una secuencia. En experimentos preliminares, hallaron que péptidos con 4-6 aminoácidos que separan el derivado de bromoacetil-lisina de una cisteína tienden a ciclar, indicando la posible utilidad de esta estrategia.

2) Preparación de lantioninas mediante la adición de tiol de cisteína a acrilamidas

Pueden implementarse varias variantes de esta estrategia. Puede emplearse serina unida a resina para preparar el anillo de lantionina en resina usando una secuencia de bromación-deshidrobromación-adición de tiol o mediante deshidratación con carbonato de disuccinimidilo seguido por la adición de tiol. La adición conjugada de tioles a acrilamidas también se ha demostrado ampliamente y se proporciona una referencia para la adición de 2-mercaptoetanol a acrilamida (Wakao *et al.*, Jpn. Kokai Tokyo Koho, documento JP 07300452 A2, 1995).

3) Unión de diarilamina o diariléter a partir de la ciclación intramolecular de ácidos arilborónicos y tirosina

Se ha notificado la reacción de ácidos arilborónicos con fenoles, aminas y aminas heterocíclicas en presencia de acetato cúprico, al aire, a temperatura ambiente, en diclorometano usando o bien piridina o bien trietilamina como base para proporcionar diariléteres asimétricos y las aminas relacionadas con buenos rendimientos (de hasta el 98 %) (Evans, D. *et al.*, 1998. Tetrahedron Lett., 39:2937-2940; Chan, D. *et al.*, 1998. Tetrahedron Lett., 39:2933-2936; Lam, P. *et al.*, 1998. Tetrahedron Lett., 39:2941-2944). En el caso de derivados de tirosina protegidos en N como componente fenólico, los rendimientos también fueron de hasta el 98 %. Esto demuestra que se espera que las amidas de aminoácido (péptidos) sean estables frente a la transformación y que los rendimientos sean altos. Existe un precedente para una reacción intramolecular en vista de las ciclaciones intramoleculares fáciles de péptidos para dar lactamas, formación de biariléter intramolecular basándose en la reacción SNAr y la generalidad de reacciones de ciclación intramolecular en condiciones de alta dilución o en resina, en las que el efecto de pseudodilución imita las condiciones de alta dilución.

4) Formación de péptidos cíclicos con una unión de tiazolidina mediante reacción intramolecular de aldehídos de péptido con restos de cisteína

Otro enfoque que puede emplearse implica ciclación intramolecular de funciones amino-mercaptano vecinales ubicadas adecuadamente (derivadas habitualmente de la colocación de una cisteína en un extremo terminal de una secuencia lineal o anclada a la secuencia mediante un nitrógeno de cadena lateral de una lisina, por ejemplo) y funciones aldehído para proporcionar tiazolidinas que dan como resultado la formación de un péptido bicíclico, del que un anillo está formado por los residuos en la cadena principal, y siendo el segundo anillo el anillo de tiazolidina. El esquema 2 (figura 4) proporciona un ejemplo. La función aldehído requerida puede generarse mediante escisión con metaperyodato de sodio de una función aminoalcohol vecinal ubicada adecuadamente, que puede estar presente como serina no protegida anclada a la cadena mediante adición a un grupo amino de cadena lateral de un resto de lisina. En algunos casos, la función aldehído requerida se genera desenmascarando un derivado de aldehído protegido en el extremo C-terminal o el extremo N-terminal de la cadena (Botti, P. *et al.*, 1996. J. Am. Chem. Soc., 118:10018-10034).

5) Lactamas basadas en la ciclación intramolecular de grupos amino colgantes con grupos carboxilo en resina.

Pueden prepararse péptidos macrocíclicos mediante la formación de lactama o bien mediante ciclación de cabeza con cola o bien de grupo colgante. La estrategia básica es preparar un péptido totalmente protegido en el que es posible eliminar selectivamente un grupo protector de amina y un grupo protector de carboxilo. Se han desarrollado esquemas de protección ortogonales. De los que se han desarrollado, los más empleados han sido los procedimientos de alilo, tritilo y Dde (Mellor *et al.*, "Synthesis of Modified Peptides", en Fmoc Solid Phase Synthesis: A Practical Approach, White y Chan (eds) (Oxford University Press, Nueva York, 2000), Cap. 6, págs. 169-178). El enfoque de Dde es de interés porque utiliza grupos protectores similares tanto para la función ácido carboxílico (éster Dmab) como para el grupo amino (grupo Dde). Se eliminan ambos con hidrazina al 2-10% en DMF a temperatura ambiental. Alternativamente, puede usarse el Dde para el grupo amino y el grupo alilo puede usarse para el carboxilo.

Una función lactama, disponible mediante acoplamiento intramolecular mediante reactivos de acoplamiento peptídico convencionales (tales como HATU, PyBOP, etc.) puede actuar como sustituto para el enlace disulfuro. El enfoque de Dde/Dmab se muestra en el esquema 3 (figura 5).

Por tanto, puede prepararse una secuencia lineal que contiene, por ejemplo, la lisina protegida con Dde y éster Dmab en una resina de amida Rink basada en Tentagel a baja carga (~0,1-0,2 mmol/g). La desprotección de ambas funciones con hidrazina va seguida entonces por la ciclación en resina para dar los productos deseados. Posteriormente también pueden llevarse a cabo la escisión de la resina y purificación. Para la funcionalización del extremo N-terminal del péptido, se entiende que se requerirían diaminoácidos tales como ácido trans-4-(iv-Dde)metilaminociclohexanocarboxílico o ácido 4-(iv-Dde)metilaminobenzoico. Un escenario alternativo es emplear el procedimiento de cierre de seguridad para la formación de lactama intramolecular durante la escisión de la resina.

6) Péptidos cíclicos basados en metátesis de olefinas

La reacción de Grubbs (Esquema 4, la figura 6) implica la metátesis/ciclación de enlaces olefínicos (Schuster *et al.*, 1997. *Angew. Chem. Int. Edn Engl.*, 36:2036-2056; Miller *et al.*, 1996. *J. Am. Chem. Soc.*, 118:9606-9614). Se observa fácilmente que, si el material de partida es una diolefina 16, el producto resultante será el compuesto cíclico 17. La reacción se ha aplicado a la creación de ciclos a partir de péptidos funcionalizados con olefina (Pernerstorfer *et al.*, 1997. *Chem. Commun.*, 20:1949-50; Clark *et al.*, 1999. *Chem. Eur. J.*, 5:782-792; Blackwell *et al.*, 1998. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 37:3281-3284; Ripka, A. *et al.*, 1998. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8:357-360; Miller *et al.*, 1996. *J. Am. Chem. Soc.*, 118:9606-9614; Clark *et al.*, 1995. *J. Am. Chem. Soc.*, 117:12364-, 12365; Miller *et al.*, 1995. *J. Am. Chem. Soc.*, 117:5855-5856). Pueden prepararse o bien aminoácidos C-alilados o bien posiblemente aminoácidos N-alilados y emplearlos en esta reacción para preparar péptidos cíclicos con puente de tipo carba como sustitutos para péptidos que contienen enlace disulfuro.

También pueden prepararse compuestos novedosos con grupos olefínicos. La funcionalización del hidroxilo de tirosina con un anclaje que contiene olefina es una opción. El grupo ϵ -amino de lisina es otra opción con adición de la unidad que contiene olefina como parte de un resto de acilación, por ejemplo. Si en cambio se alquila el grupo amino de cadena lateral de lisina con un anclaje que contiene olefina, todavía puede funcionar como punto de conexión para un indicador también. El uso de ácido 5-pentenoico como agente de acilación para los grupos amino de cadena lateral de lisina, ornitina o diaminopropiónico es otra posibilidad. La longitud del anclaje que contiene olefina también puede variarse para examinar relaciones de estructura-actividad.

Manipulación de secuencias peptídicas

Otras modificaciones incluyen manipulaciones de secuencias peptídicas, que puede esperarse que produzcan péptidos con propiedades biológicas similares o mejoradas. Estas incluyen translocaciones de aminoácido (intercambiar aminoácidos en la secuencia), uso de péptidos retroinversos en lugar de la secuencia original o una secuencia original modificada, peptoides y secuencias de peptoide retroinverso. También se prevén estructuras en las que residuos específicos son peptoides en vez de peptídicos, dando como resultado moléculas híbridas, ni completamente peptídicas ni completamente peptoides.

Ligadores

Adicionalmente, las modificaciones dentro de la invención incluyen la introducción de ligadores o espaciadores entre la secuencia de direccionamiento del resto de unión o polipéptido de unión y el marcador detectable o agente terapéutico. Por ejemplo, el uso de tales ligadores/espaciadores puede mejorar las propiedades relevantes de los péptidos de unión (por ejemplo, aumento de la estabilidad en suero, etc.). Estos ligadores pueden incluir, pero no se restringen a, cadenas alquilo sustituido o no sustituido, derivados de polietilenglicol, espaciadores de aminoácido, azúcares, o espaciadores alifáticos o aromáticos habituales en la técnica.

Por ejemplo, los ligadores adecuados incluyen moléculas de reticulación homobifuncionales y heterobifuncionales. Las moléculas homobifuncionales tienen al menos dos grupos funcionales reactivos, que son iguales. Los grupos funcionales reactivos en una molécula homobifuncional incluyen, por ejemplo, grupos aldehído y grupos éster activos. Las moléculas homobifuncionales que tienen grupos aldehído incluyen, por ejemplo, glutaraldehído y subaraldehído.

Las moléculas ligadoras homobifuncionales que tienen al menos dos unidades éster activas incluyen ésteres de ácidos dicarboxílicos y N-hidroxisuccinimida. Algunos ejemplos de tales ésteres de N-succinimidilo incluyen suberato de disuccinimidilo y ditiobis(propionato de succinimidilo), y su ácido bis-sulfónico soluble y sales de bis-sulfonato tales como sus sales de sodio y potasio.

Las moléculas ligadoras heterobifuncionales tienen al menos dos grupos reactivos diferentes. Algunos ejemplos de reactivos heterobifuncionales que contienen enlaces disulfuro reactivos incluyen 3-(2-piridil-ditio)propionato de N-succinimidilo (Carlsson *et al.*, 1978. *Biochem. J.*, 173:723-737), S-4-succinimidiloxycarbonil-alfa-metilbenciltiosulfato de sodio y 4-succinimidiloxycarbonil-alfa-metil-(2-piridilditio)tolueno. Se prefiere el 3-(2-piridilditio)propionato de N-succinimidilo. Algunos ejemplos de reactivos heterobifuncionales que comprenden grupos reactivos que tienen un doble enlace que reacciona con un grupo tiol incluyen 4-(N-maleimidometil)ciclohexano-1-carboxilato de succinimidilo y m-maleimidobenzoato de succinimidilo. Otras moléculas heterobifuncionales incluyen 3-(maleimido)propionato de succinimidilo, 4-(p-maleimidofenil)butirato de sulfosuccinimidilo, 4-(N-maleimidometilciclohexano)-1-carboxilato de sulfosuccinimidilo, éster de maleimidobenzoil-5N-hidroxisuccinimida.

Además, también pueden emplearse ligadores que son combinaciones de las moléculas y/o los restos descritos anteriormente, para conferir una ventaja especial a las propiedades del péptido. Pueden unirse moléculas lipídicas con ligadores para permitir la formulación de burbujas para ultrasonidos, liposomas u otros constructos basados en agregación. Tales constructos podrían emplearse como agentes para direccionamiento y suministro de un indicador de diagnóstico, un agente terapéutico (por ejemplo, una "ojiva" química para terapia), o una combinación de estos.

Constructos multiméricos de polipéptidos de unión a cMet

También se contemplan constructos que emplean dímeros, multímeros o polímeros de uno o más polipéptidos de unión a cMet de la invención. En efecto, existen amplias evidencias bibliográficas de que la unión de pequeñas moléculas o péptidos de baja potencia puede aumentarse sustancialmente mediante la formación de dímeros y multímeros. Por tanto, constructos diméricos y multiméricos (tanto homogéneos como heterogéneos) están dentro del alcance de la presente invención. Las secuencias de polipéptido en los constructos diméricos pueden unirse en sus extremos N o C-terminal o el nitrógeno N-épsilon de un resto de lisina situado adecuadamente (u otra función que porta un grupo derivatizable selectivamente tal como un grupo oxiamino colgante u otro grupo nucleófilo), o pueden unirse entre sí mediante uno o más ligadores (por ejemplo, los comentados en el presente documento) empleando la química de unión apropiada. Esta química de acoplamiento puede incluir amida, urea, tiourea, oxima, o aminoacetilamida (a partir de derivados de cloro- o bromoacetamida, pero sin limitarse a eso). Por ejemplo, los procedimientos para preparar constructos diméricos o multiméricos de polipéptidos de unión a cMet incluyen al menos los comentados a continuación.

Procedimiento A

Pueden construirse péptidos de unión a cMet totalmente protegidos en resina de cierre de seguridad de tipo Ellman usando protocolos de síntesis peptídica con Fmoc automatizados o manuales (Backes *et al.*, 1996. J. Am. Chem. Soc., 118:3055-56). Por separado, usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica de la síntesis peptídica, puede construirse un derivado de dilisina en resina de 2-clorotritilo (Fields *et al.*, "Principles and Practice of Solid Phase Synthesis" en Synthetic Peptides, A Users Guide, Grant, Ed. (W.H. Freeman Co., Nueva York, 1992), Cap. 3, págs. 77-183; Barlos *et al.*, "Convergent Peptide Synthesis" en Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Chan, W.C. y White, P.D., Eds. (Oxford University Press, Nueva York, 2000), Cap. 9, pág. 215-228). La liberación de este de la resina de 2-clorotritilo sin la eliminación de los grupos protectores de cadena lateral, la activación del grupo carboxilo y el acoplamiento a cualquier grupo de marcaje funcionalizado con amina proporciona un derivado de dilisina cuyos átomos de nitrógeno colgantes protegidos pueden desenmascarse para dar dos grupos amino libres. Se activa la resina de cierre de seguridad mencionada previamente y se añade el derivado de dilisina funcionalizado con grupo de marcaje desprotegido en N deseado a la resina de cierre de seguridad activada. Los grupos amino colgantes se acilan mediante el extremo carboxiterminal del péptido unido a la resina de cierre de seguridad, que se separa ahora de la resina y representa una parte integral de la estructura de dilisina. Puede emplearse un exceso del péptido unido a la resina de cierre de seguridad para garantizar la reacción completa de los grupos amino del constructo de dilisina. La optimización de la razón de las parejas de reacción en este esquema optimiza el rendimiento. Los grupos protectores en los péptidos de unión a cMet se eliminan empleando protocolos de escisión basados en ácido trifluoroacético.

La síntesis de constructos diméricos y multiméricos en los que están presentes dos o más péptidos de unión a cMet en un constructo se logra fácilmente. Pueden emplearse esquemas de protección ortogonales (tales como un grupo aliloxicarbonilo en un nitrógeno y un grupo Fmoc en el otro, o empleando el grupo Fmoc junto con el grupo protector iV-Dde en el otro, por ejemplo) para distinguir los átomos de nitrógeno colgantes de los derivados de dilisina descritos anteriormente. El desenmascaramiento de uno de los grupos amino, seguido por la reacción del producto resultante con un péptido de unión a cMet unido a resina de cierre de seguridad activada tal como se describió anteriormente, proporciona un constructo de dilisina que tiene un único péptido de unión a cMet unido. La eliminación del segundo grupo protector desenmascara el nitrógeno restante (Mellor *et al.*, "Synthesis of Modified Peptides" en Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Chan, W.C. y White, P.D., Eds. (Oxford University Press, Nueva York, 2000), Cap. 6, pág. 169-176). El producto resultante puede hacerse reaccionar con una segunda resina de cierre de seguridad que porta otro péptido de unión a cMet para proporcionar un constructo homodimérico totalmente protegido, que después de la eliminación de grupos protectores con ácido trifluoroacético, proporciona el material deseado.

Procedimiento B

Se ensambla un péptido de unión a cMet en una resina de Rink-amida mediante procedimientos de acoplamiento de péptidos automatizados o manuales, que emplean habitualmente protocolos de síntesis peptídica con Fmoc. El péptido puede poseer un extremo C-terminal o extremo N-terminal funcionalizado con un ligador o un constructo ligador-grupo de marcaje que puede poseer un grupo nucleófilo adicional tal como el grupo ϵ -amino de un resto de lisina, por ejemplo. Se logra la escisión de los grupos protectores empleando ácido trifluoroacético con modificadores apropiados dependiendo de la naturaleza del péptido. El péptido totalmente desprotegido se hace reaccionar entonces con un gran exceso de un electrófilo bifuncional tal como el éster de bis-N-hidroxisuccinimida del ácido glutárico disponible comercialmente (Tyger Scientific, Inc., Princeton, NJ). El éster de mono-N-hidroxisuccinimidilo monoamidado resultante del ácido glutárico se trata entonces con un equivalente adicional del mismo péptido, o un equivalente de un péptido de unión a cMet diferente. La purificación del material resultante mediante HPLC proporciona el constructo homodimérico deseado que porta un grupo de marcaje adecuado.

Procedimiento C

Puede emplearse un esquema modular para preparar constructos diméricos o multiméricos superiores que portan grupos de marcaje adecuados tal como se definieron anteriormente. En una ilustración sencilla, se trata resina de fmoc-lisina(iV-Dde)-Rink-amida con piperidina para eliminar el resto fmoc. Entonces una función de marcaje, tal como biotina, 5-carboxifluoresceína o N,N-dimetil-Gly-Ser(O-t-Bu)-Cys(Acm)-Gly-OH se acopla al átomo de nitrógeno. A continuación se trata la resina con hidrazina para eliminar el grupo iV-Dde. Después de un lavado meticoloso, se trata la resina con cloruro cianúrico y una base impedida tal como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como DMF, NMP o diclorometano para proporcionar una diclorotriazina monofuncionalizada unida a la resina. El posterior desplazamiento sucesivo de los átomos de cloro restantes por dos equivalentes de un péptido de unión a cMet proporciona un constructo funcionalizado con grupo de marcaje homodimérico unido a resina (Falomi, M. *et al.*, 1998. Tetrahedron Lett., 39:7607-7610; Johnson, C. *et al.*, 1998. Tetrahedron, 54:4097-4106; Stankova, M. y Lebl, M., 1996. Mol. Divers., 2:75-80). Los péptidos entrantes pueden protegerse o desprotegerse según lo justifique la situación. Se logra la escisión de grupos protectores empleando reactivos de desprotección basados en ácido trifluoroacético tal como se describió anteriormente, y se purifican los materiales deseados mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Se entiende que en cada uno de estos procedimientos pueden emplearse derivados de lisina en serie para aumentar la multiplicidad de los multímeros. El uso de moléculas relacionadas más rígidas que portan el número requerido de átomos de nitrógeno enmascarados o protegidos de manera ortogonal para que actúen como andamiajes para variar la distancia entre los péptidos de unión a cMet, para aumentar la rigidez del constructo (mediante la constricción del movimiento y las posiciones relativas de los péptidos de unión a cMet unos con relación a otros y el indicador) está completamente dentro del alcance de los procedimientos A-C y todos los demás procedimientos descritos en el presente documento.

Usos para polipéptidos de unión a cMet y constructos peptídicos multiméricos

Los restos de unión a cMet de la invención también tienen utilidad en el tratamiento de una variedad de estados patológicos, incluyendo los asociados con proliferación celular (por ejemplo, hiperproliferación, por ejemplo, cáncer). Los restos de unión a cMet de la invención (por ejemplo, polipéptidos y constructos polipeptídicos multiméricos) pueden usarse en sí mismos como agentes terapéuticos o podrían usarse para localizar uno o más agentes terapéuticos (por ejemplo, un agente quimioterápico, un agente radioterápico, material genético, etc.) en células que expresan cMet, incluyendo sitios de proliferación celular. También puede emplearse cualquier procedimiento adecuado de ensayo u obtención de imágenes de cMet. Los restos de unión a cMet según esta invención son útiles para la detección y/u obtención de imágenes de cMet *in vitro* o *in vivo*, y particularmente para la detección y/u obtención de imágenes de sitios de angiogénesis, en los que HGF y cMet están implicados de manera íntima, tal como se explica en el presente documento.

In vitro

Para la detección de HGF o cMet en disolución, un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión según la invención puede marcarse de manera detectable, por ejemplo, marcarse de manera fluorescente, marcarse de manera enzimática, o marcarse con un metal radiactivo o paramagnético, entonces ponerse en contacto con la disolución, y después de eso puede detectarse la formación de un complejo entre el polipéptido de unión y la diana cMet. Como ejemplo, puede usarse un péptido de unión a cMet marcado de manera fluorescente para ensayos de detección *in vitro* de cMet o el complejo HGF/cMet, en los que el péptido se añade a una disolución que va a someterse a prueba para detectar cMet o el complejo HGF/cMet en condiciones que permitan que se produzca la unión. El complejo entre el péptido de unión a cMet marcado de manera fluorescente y cMet o el complejo HGF/cMet diana puede detectarse y cuantificarse, por ejemplo, midiendo la polarización de fluorescencia aumentada que surge del péptido unido a cMet o el complejo HGF/cMet con relación a la del péptido libre.

Alternativamente, puede usarse un ensayo "ELISA" de tipo sándwich, en el que un polipéptido de unión a cMet se inmoviliza sobre un soporte sólido tal como un pocillo o tubo de plástico, entonces la disolución que se sospecha que contiene la diana de cMet o el complejo HGF/cMet se pone en contacto con el resto de unión inmovilizado, se eliminan por lavado los materiales sin unión, y se detecta el polipéptido complejado usando un reactivo de detección adecuado, tal como un anticuerpo monoclonal que reconoce cMet o el complejo HGF/cMet. El anticuerpo monoclonal es detectable mediante medios convencionales conocidos en la técnica, incluyendo marcarse de manera detectable, por ejemplo, radiomarcarse, conjugarse con una enzima tal como peroxidasa de rábano picante y similares, o marcarse de manera fluorescente, etc.

Para la detección o purificación de cMet o el complejo HGF/cMet soluble en o a partir de una disolución, los polipéptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión de la invención pueden inmovilizarse sobre un sustrato sólido tal como un soporte cromatográfico u otro material de matriz, entonces el agente de unión inmovilizado puede cargarse o ponerse en contacto con la disolución en condiciones adecuadas para la formación de un complejo polipéptido de unión/cMet. La parte sin unión de la disolución puede eliminarse y el complejo puede detectarse, por ejemplo, usando un anticuerpo anti-HGF o anti-complejo HGF/cMet, o un anticuerpo anti-polipéptido de unión, o la diana cMet o complejo HGF/cMet puede liberarse del resto de unión en condiciones de elución

apropiadas.

La biología de proliferación celular y los papeles de HGF y cMet en su iniciación y mantenimiento se han investigado por muchos investigadores y sigue siendo un campo activo para investigación y desarrollo. En apoyo de tal investigación y desarrollo, se desea disponer de un procedimiento de purificación de cantidades a granel de cMet o el complejo HGF/cMet en forma pura, y los polipéptidos de unión y constructos polipeptídicos multiméricos según esta invención son especialmente útiles para ese propósito, usando la metodología de purificación general descrita anteriormente.

In vivo

Obtención de imágenes de diagnóstico

Un uso particularmente preferido para los polipéptidos y constructos polipeptídicos multiméricos según la presente invención es para crear imágenes legibles visualmente de tejido que expresa cMet, tal como, por ejemplo, tumores neoplásicos, que presentan hiperproliferación. Los polipéptidos y constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet divulgados en el presente documento pueden convertirse en reactivos para obtención de imágenes mediante la conjugación de los polipéptidos con un marcador apropiado para la detección de diagnóstico, opcionalmente mediante un ligador. Preferiblemente, un péptido o constructo polipeptídico multimérico que muestra una especificidad mucho mayor por cMet o HGF/cMet que por otras proteínas séricas se conjuga o se une a un marcador apropiado para la metodología de detección que vaya a emplearse. Por ejemplo, el polipéptido de unión a cMet o el complejo HGF/cMet puede conjugarse con o sin un ligador a un quelato paramagnético adecuado para la obtención de imágenes por resonancia magnética (IRM), con un radiomarcador adecuado para obtención de imágenes por rayos X, por tomografía de emisión de positrones (PET) o gammagráficas (incluyendo un quelante para un metal radiactivo), con un agente de contraste para ultrasonidos (por ejemplo, una microburbuja estabilizada, un microglobo, una microesfera o lo se ha denominado "liposoma" lleno de gas) adecuado para detección por ultrasonidos, o con un colorante para obtención de imágenes ópticas.

Los ligadores adecuados pueden incluir los comentados en el presente documento, incluyendo cadenas de alquilo sustituido o no sustituido, cadenas de aminoácido (por ejemplo, poliglicina), polietilenglicoles, poliamidas, y otros ligadores conocidos en la técnica.

En general, la técnica de usar un resto de unión a cMet marcado de manera detectable se basa en la premisa de que el marcador genera una señal que es detectable fuera del cuerpo del paciente. Por ejemplo, cuando el resto de unión a cMet marcado de manera detectable se administra al paciente en el que se desea detectar, por ejemplo, hiperproliferación, la alta afinidad del resto de unión a cMet por cMet hace que el resto de unión se una al sitio de hiperproliferación y se acumule marcador en el sitio. Se permite tiempo suficiente para que el resto de unión marcado se localice en el sitio de proliferación. La señal generada por el péptido marcado se detecta mediante un dispositivo de exploración que variará según el tipo de marcador usado, y la señal se convierte entonces en una imagen del sitio de proliferación.

En otra realización, en vez de marcar directamente un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión a cMet con un marcador detectable o constructo radioterápico, uno o más péptidos o constructos de la invención pueden conjugarse con, por ejemplo, avidina, biotina o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se unirá al marcador detectable o agente radioterápico. Por ejemplo, uno o más péptidos de unión a cMet pueden conjugarse a estreptavidina (que genera posiblemente unión multivalente) para la unión *in vivo* a células que expresan cMet. Después de eliminarse el constructo de direccionamiento no unido del organismo, puede infundirse un marcador detectable o constructo radioterápico biotilado (por ejemplo, una molécula de quelato complejada con un metal radiactivo) y se concentrará rápidamente en el sitio en el que se une el constructo de direccionamiento. Este enfoque en algunas situaciones puede reducir el tiempo requerido después de la administración del marcador detectable hasta que puede tener lugar la obtención de imágenes. También puede aumentar la relación señal/ruido en el sitio de la diana, y disminuir la dosis del marcador detectable o constructo radioterápico requerida. Esto es particularmente útil cuando se usa un marcador radiactivo o agente radioterápico ya que se reduce la dosis de radiación que se suministra a sitios normales pero sensibles a la radiación en el organismo, tales como la médula ósea, los riñones y el hígado. Este enfoque, algunas veces denominado predireccionamiento o de dos etapas, o enfoques de tres etapas se revisó por S.F. Rosebrough en Q. J. Nucl. Med., 40:234-251 (1996).

A. Obtención de imágenes por resonancia magnética

Los restos de unión a cMet de la presente invención pueden conjugarse ventajosamente con un quelato de metal paramagnético para formar un agente de contraste para su uso en IRM. Los iones de metal paramagnético preferidos tienen números atómicos de 21-29, 42, 44 o 57-83. Esto incluye iones de las series de metales de transición o los lantánidos que tienen uno, y más preferiblemente cinco o más, electrones desapareados y un momento magnético de al menos 1,7 magnetones de Bohr. Los metales paramagnéticos preferidos incluyen, pero no se limitan a, cromo (III), manganeso (II), manganeso (III), hierro (II), hierro (III), cobalto (II), níquel (II), cobre (II), praseodimio (III), neodimio (III), samario (III), gadolinio (III), terbio (III), disprosio (III), holmio (III), erbio (III), europio

(III) e iterbio (III), cromo (III), hierro (III) y gadolinio (III). El catión trivalente, Gd^{3+} , se prefiere particularmente para los agentes de contraste para IRM, debido a su alta capacidad de relajación y baja toxicidad, con la ventaja adicional de que existe solamente en un estado de oxidación accesible biológicamente, lo que minimiza la metabolización no deseada del metal por un paciente. Otro metal útil es Cr^{3+} , que es relativamente económico. Se han usado quelatos de Gd(III) para aplicaciones de RM clínicas y radiológicas desde 1988, y aproximadamente el 30% de los exámenes por RM emplean actualmente un agente de contraste basado en gadolinio.

El médico seleccionará un metal según la dosis requerida para detectar proliferación celular y considerando otros factores tales como la toxicidad del metal para el sujeto. Véase, Tweedle *et al.*, Magnetic Resonance Imaging (2ª ed.), vol. 1, Partain *et al.*, Eds. (W.B. Saunders Co. 1988), págs. 796-797. Generalmente, la dosis deseada para un metal individual será proporcional a su capacidad de relajación, modificada por la biodistribución, farmacocinética y metabolismo del metal.

El quelante de metal paramagnético es una molécula que tiene uno o más grupos polares que actúan como ligando para, y se complejan con, un metal paramagnético. Se conocen quelantes adecuados en la técnica e incluyen ácidos con grupos ácido metilénfosfónico, grupos ácido metilencarbohidroxamínicos, grupos carboxietilideno o grupos carboximetileno. Los ejemplos de quelantes incluyen, pero no se limitan a, ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), 1,4,7-tricarboximetil-1,4,7,10-terazazaciclododecano 1-sustituido (DO3A), ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-tetraacético (TETA). Son ligandos de quelación adicionales etilenbis-(2-hidroxifenilglicina) (EHPG), y derivados de la misma, incluyendo 5-Cl-EHPG, 5-Br-EHPG, 5-Me-EHPG, 5-t-Bu-EHPG y 5-sec-Bu-EHPG; ácido benzodietilentriaminapentaacético (benzo-DTPA) y derivados del mismo, incluyendo dibenzo-DTPA, fenil-DTPA, difenil-DTPA, bencil-DTPA y dibencil-DTPA; ácido bis-2(hidroxibencil)etilendiaminodiacético (HBED) y derivados del mismo; la clase de compuestos macrocíclicos que contienen al menos 3 átomos de carbono, más preferiblemente al menos 6, y al menos dos heteroátomos (O y/o N), compuestos macrocíclicos que pueden consistir en un anillo, o dos o tres anillos unidos entre sí en los elementos de heteroanillo, por ejemplo, benzo-DOTA, dibenzo-DOTA y benzo-NOTA, en el que NOTA es ácido 1,4,7-triazaciclononano-N,N',N"-triacético, benzo-TETA, benzo-DOTMA, en el que DOTMA es ácido 1,4,7,10-tetraazaciclotetradecano-1,4,7,10-tetra(metiltetraacético) y benzo-TETMA, en el que TETMA es ácido 1,4,8,11-tetraazaciclotetradecano-1,4,8,11-(metiltetraacético); derivados de ácido 1,3-propilendiaminotetraacético (PDTA) y ácido trietiltetraaminahexaacético (TTHA); derivados de 1,5,10-tris(2,3-dihidroxibenzoil)tricatecolato (LICAM); y 1,3,5-tris(2,3-dihidroxibenzoil)aminometilbenceno (MECAM). Un quelante preferido para su uso en la presente invención es DTPA y se prefiere particularmente el uso de DO3A. Se describen ejemplos de quelantes y grupos de quelación representativos contemplados por mediante la presente invención en los documentos WO 98/18496, WO 86/06605, WO 91/03200, WO95/28179, WO 96/23526, WO 97/36619, PCT/US98/01473, PCT/US98/20182 y US 4.899.755, US 5.474.756, US 5.846.519 y US 6.143.274.

Según la presente invención, el quelante del agente de contraste para IRM se acopla al polipéptido de unión a cMet. La colocación del quelato debe seleccionarse de modo que no interfiera en la afinidad de unión o especificidad del polipéptido de unión a cMet. Preferiblemente, el quelato se adicionará o bien al extremo N-terminal o bien al extremo C-terminal, sin embargo el quelato también puede unirse en cualquier lugar dentro de la secuencia. En realizaciones preferidas, un quelante que tiene un grupo ácido carboxílico central libre (por ejemplo, DTPA-Asp(β -COOH)-OtBu) facilita unirlo en el extremo N-terminal del péptido mediante la formación de un enlace amida. El quelato también puede unirse en el extremo C-terminal con la ayuda de un ligador. Alternativamente, puede emplearse química de conjugación de isotiocianato como modo de unir el grupo isotiocianato apropiado que porta DTPA a un grupo amino libre en cualquier lugar dentro de la secuencia peptídica.

En general, el resto de unión a cMet puede unirse directamente o de manera covalente al quelante de metal (u otro marcador detectable), o puede acoplarse o conjugarse al quelante de metal usando un ligador, que puede ser, sin limitación, uniones amida, urea, acetal, cetar, éster doble, carbonilo, carbamato, tiourea, sulfona, tioéster, éster, éter, disulfuro, lactona, imina, fosforilo o fosfodiéster; cadenas de alquilo sustituido o no sustituido saturado o insaturado; cadenas de aminoácido lineal, ramificado o cíclico de un único aminoácido o diferentes aminoácidos (por ejemplo, extensiones del extremo N o C-terminal del resto de unión a cMet); polietilenglicoles derivatizados o no derivatizados (PEG), cadenas de polioxietileno o polivinilpiridina; cadenas de poliamida sustituida o no sustituida; cadenas de poliamina derivatizada o no derivatizada, poliéster, polietilenimina, poliácido, poli(alcohol vinílico), poliglicerol u oligosacárido (por ejemplo, dextrano); copolímeros de bloques alternos; ácidos malónico, succínico, glutárico, adipico y pimérico; ácido caproico; diaminas y dialcoholes simples; cualquiera de los demás ligadores divulgados en el presente documento; o cualquier otro ligador polimérico simple conocido en la técnica (véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/18497 y WO 98/18496). Preferiblemente, el peso molecular del ligador puede controlarse estrechamente. Los pesos moleculares pueden oscilar en magnitud desde menos de 100 hasta más de 1000. Preferiblemente, el peso molecular del ligador es de menos de 100. Además, puede desearse utilizar un ligador que sea biodegradable *in vivo* para proporcionar rutas de excreción eficaces para los reactivos de obtención de imágenes de la presente invención. Dependiendo de su ubicación dentro del ligador, tales funcionalidades biodegradables pueden incluir funcionalidades éster, éster doble, amida, fosfoéster, éter, acetal y cetar.

En general, pueden usarse procedimientos conocidos para acoplar el quelato de metal y el resto de unión a cMet

usando tales ligadores (documentos WO 95/28967, WO 98/18496, WO 98/18497 y los comentarios en los mismos). El resto de unión a cMet puede unirse a través de un extremo N o C-terminal mediante un enlace amida, por ejemplo, a un nitrógeno de estructura principal de coordinación a metal de un quelato de metal o a un brazo de acetato del propio quelato de metal. La presente invención contempla la unión del quelato en cualquier posición, siempre que el quelato de metal conserve la capacidad para unirse al metal estrechamente para minimizar la toxicidad. De manera similar, el resto de unión a cMet puede modificarse o alargarse para generar un locus para la unión a un quelato de metal, siempre que tal modificación o alargamiento no elimine su capacidad para unirse a cMet.

Los reactivos de contraste para IRM preparados según las divulgaciones en el presente documento pueden usarse de la misma manera que los reactivos de contraste para IRM convencionales. Cuando se obtienen imágenes de un sitio de hiperproliferación, por ejemplo, pueden preferirse determinadas técnicas de RM y secuencias de impulsos para potenciar el contraste del sitio con respecto a la sangre y los tejidos de fondo. Estas técnicas incluyen (pero no se limitan a), por ejemplo, secuencias de angiografía de sangre negra que tratan de hacer que la sangre se vea oscura, tal como secuencias de eco de espín rápido (Alexander, A. *et al.*, 1998. Magn. Reson. Med., 40: 298-310) y secuencias de eco en gradiente de flujo incoherente (Edelman, *Ret al.*, 1990. Radiology, 177: 45-50). Estos procedimientos también incluyen técnicas independientes de flujo que potencian la diferencia en contraste, tales como secuencias preparadas de inversión-recuperación o secuencias preparadas de saturación-recuperación que aumentarán el contraste entre tumor angiogénico y tejidos de fondo. Finalmente, preparaciones de transferencia de magnetización también pueden mejorar el contraste con estos agentes (Goodrich, K. *et al.*, 1996. Invest. Radiol., 31: 323-32).

Se administra el reactivo marcado al paciente en forma de una composición inyectable. El procedimiento de administración del agente de contraste para IRM es preferiblemente por vía parenteral, lo que significa por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía intratecal, por vía intersticial o por vía intracavitaria. Para la obtención de imágenes de angiogénesis activa, se prefiere administración intravenosa o intraarterial. Para IRM, se contempla que el sujeto reciba una dosificación de agente de contraste suficiente como para potenciar la señal de RM en el sitio de angiogénesis en al menos el 10 %. Después de la inyección con el resto de unión a cMet-que contiene el reactivo para IRM, se explora al paciente en la máquina de IRM para determinar la ubicación de cualquier sitio de hiperproliferación. En prácticas terapéuticas, tras la identificación de un sitio de hiperproliferación (por ejemplo, tumor), puede administrarse inmediatamente un agente tumoricida o agente antihiperproliferativo (por ejemplo, inhibidores de HGF), si es necesario, y posteriormente puede explorarse al paciente para visualizar regresión tumoral o detención de la angiogénesis.

B. Obtención de imágenes por ultrasonidos

Cuando se transmiten ultrasonidos a través de una sustancia, las propiedades acústicas de la sustancia dependerán de la velocidad de las transmisiones y la densidad de la sustancia. Los cambios en las propiedades acústicas serán más prominentes en la interfase de diferentes sustancias (sólidos, líquidos, gases). Los agentes de contraste para ultrasonidos son intensos reflectores de ondas sonoras debido a las diferencias acústicas entre el agente y el tejido circundante. Los agentes de contraste para ultrasonidos que contienen gas o que generan gas son particularmente útiles debido a la diferencia acústica entre líquido (por ejemplo, sangre) y el agente de contraste para ultrasonidos que contiene gas o que genera gas. Debido a su tamaño, los agentes de contraste para ultrasonidos que comprenden microburbujas, microglobos, y similares pueden permanecer durante un tiempo más prolongado en el torrente sanguíneo después de inyección que otros restos detectables; por tanto un agente para ultrasonidos específico de cMet dirigido podrá demostrar una obtención de imágenes superior de sitios de hiperproliferación (por ejemplo, cáncer) y angiogénesis.

En este aspecto de la invención, el resto de unión a cMet puede unirse a un material que es útil para la obtención de imágenes por ultrasonidos. Por ejemplo, uno o más polipéptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet pueden unirse a materiales empleados para formar vesículas (por ejemplo, microburbujas, microglobos, microesferas, etc.), o emulsiones que contienen un líquido o gas, que funciona como marcador detectable (por ejemplo, un gas ecogénico o material que puede generar un gas ecogénico). Los materiales para la preparación de tales vesículas incluyen tensioactivos, lípidos, esfingolípidos, oligolípidos, fosfolípidos, proteínas, polipéptidos, hidratos de carbono, y materiales poliméricos sintéticos o naturales (documentos WO 98/53857, WO 98/18498, WO 98/18495, WO 98/18497, WO 98/18496 y WO 98/18501).

Para los agentes de contraste que comprenden suspensiones de microburbujas estabilizadas (una realización preferida), se prefieren fosfolípidos, y particularmente fosfolípidos saturados. Los ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen ésteres de glicerol con una o dos moléculas de ácidos grasos (iguales o diferentes) y con ácido fosfórico, en el que el residuo de ácido fosfórico se une a su vez a un grupo hidrófilo, tal como colina, serina, inositol, glicerol, etanolamina, y grupos similares. Los ácidos grasos presentes en los fosfolípidos son, en general, ácidos alifáticos de cadena larga, que contienen normalmente desde 12 hasta 24 átomos de carbono, preferiblemente desde 14 hasta 22, que pueden ser saturados o pueden contener una o más insaturaciones. Son ejemplos de ácidos grasos adecuados ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico, ácido behénico, ácido oleico, ácido linoleico y ácido linolénico. También se conocen monoésteres de fosfolípido en la

técnica como las formas "liso" de los fosfolípidos. Son ejemplos adicionales de fosfolípido ácidos fosfatídicos, es decir, los diésteres del ácido glicerolfosfórico con ácidos grasos, esfingomielinas, es decir, aquellos análogos de fosfatidilcolina en los que el residuo de diéster de glicerol con ácidos grasos se reemplaza por una cadena de ceramida, cardiolipinas, es decir, los ésteres de 1,3-difosfatidilglicerol con un ácido graso, gangliósidos, cerebrósidos, etc.

Tal como se usa en el presente documento, el término "fosfolípidos" incluye productos que se producen de manera natural, semisintéticos o preparados de manera sintética que pueden emplearse o bien individualmente o bien como mezclas.

Son ejemplos de fosfolípidos que se producen de manera natural las lecitinas naturales (derivados de fosfatidilcolina (PC)) tales como, normalmente, lecitinas de soja y de yema de huevo. Son ejemplos de fosfolípidos semisintéticos los derivados parcial o totalmente hidrogenados de las lecitinas que se producen de manera natural.

Son ejemplos de fosfolípidos sintéticos, por ejemplo, dilaurilolfosfatidilcolina, ("DLPC"), dimiristoilfosfatidilcolina ("DMPC"), dipalmitoilfosfatidilcolina ("DPPC"), diaraquidilfosfatidilcolina ("DAPC"), diestearoilfosfatidilcolina ("DSPC"), 1-miristoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("MPPC"), 1-palmitoil-2-miristoilfosfatidilcolina ("PMPC"), 1-palmitoil-2-estearoilfosfatidilcolina ("PSPC"), 1-estearoil-2-palmitoilfosfatidilcolina ("SPPC"), dioleoilfosfatidilcolina ("DOPC"), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (etil-DSPC), dilaurilolfosfatidilglicerol ("DLPG") y sus sales de metal alcalino, diaraquidilfosfatidilglicerol ("DAPG") y sus sales de metal alcalino, dimiristoilfosfatidilglicerol ("DMPG") y sus sales de metal alcalino, dipalmitoilfosfatidilglicerol ("DPPG") y sus sales de metal alcalino, diestearoilfosfatidilglicerol ("DSPG") y sus sales de metal alcalino, dioleoilfosfatidilglicerol ("DOPG") y sus sales de metal alcalino, ácido dimiristoilfosfatídico ("DMPA") y sus sales de metal alcalino, ácido dipalmitoilfosfatídico ("DPPA") y sus sales de metal alcalino, ácido diestearoilfosfatídico ("DSPA"), ácido diaraquidilfosfatídico ("DAPA") y sus sales de metal alcalino, dimiristoilfosfatidiletanolamina ("DMPE"), dipalmitoilfosfatidiletanolamina ("DPPE"), diestearoilfosfatidiletanolamina ("DSPE"), dimiristoilfosfatidilserina ("DMPS"), diaraquidilfosfatidilserina ("DAPS"), dipalmitoilfosfatidilserina ("DPPS"), diestearoilfosfatidilserina ("DSPS"), dioleoilfosfatidilserina ("DOPS"), dipalmitoilesfingomielina ("DPSP") y diestearoilesfingomielina ("DSSP"). En una realización preferida, al menos uno de los restos de fosfolípido tiene la estructura mostrada en las figuras 7A o 7B, y descrita en el documento US 5.686.060.

Otros fosfolípidos preferidos incluyen dipalmitoilfosfatidilcolina, ácido dipalmitoilfosfatídico y dipalmitoilfosfatidilserina. Las composiciones también pueden contener PEG-4000 y/o ácido palmítico. Puede emplearse cualquiera de los gases divulgados en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica; sin embargo, se prefieren gases inertes, tales como SF₆ o fluorocarbonos como CF₄, C₃F₈ y C₄F₁₀.

Las microburbujas llenas de gas preferidas pueden prepararse mediante medios conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, mediante un procedimiento descrito en una cualquiera de las siguientes patentes: EP 554213, US 5.413.774, US 5.578.292, EP 744962, EP 682530, US 5.556.610, US 5.846.518, US 6.183.725, EP 474833, US 5.271.928, US 5.380.519, US 5.531.980, US 5.567.414, US 5.658.551, US 5.643.553, US 5.911.972, US 6.110.443, US 6.136.293, EP 619743, US 5.445.813, US 5.597.549, US 5.686.060, US 6.187.288 y US 5.908.610.

Las suspensiones de microburbuja preferidas pueden prepararse a partir de fosfolípidos usando procedimientos conocidos tales como deshidrocongelación o secado por pulverización de disoluciones de los fosfolípidos en bruto en un disolvente adecuado o usando los procesos expuestos en los documentos EP 554213; US 5.413.774; US 5.578.292; EP 744962; EP 682530; US 5.556.610; US 5.846.518; US 6.183.725; EP 474833; US 5.271.928; US 5.380.519; US 5.531.980; US 5.567.414; US 5.658.551; US 5.643.553; US 5.911.972; US 6.110.443; US 6.136.293; EP 619743; US 5.445.813; US 5.597.549; US 5.686.060; US 6.187.288; y US 5.908.610. Lo más preferiblemente, los fosfolípidos se disuelven en un disolvente orgánico y la disolución se seca sin pasar a través de una fase de formación de liposomas. Esto puede realizarse disolviendo los fosfolípidos en un disolvente orgánico adecuado junto con una sustancia estabilizadora hidrófila o un compuesto soluble tanto en el disolvente orgánico como en agua y deshidrocongelando o secando por pulverización la disolución. En esta realización, los criterios usados para la selección del estabilizador hidrófilo es su solubilidad en el disolvente orgánico de elección. Son ejemplos de compuestos estabilizadores hidrófilos solubles en agua y el disolvente orgánico, por ejemplo, un polímero como polivinilpirrolidona (PVP), poli(alcohol vinílico) (PVA), polietilenglicol (PEG), etc., ácido málico, ácido glicólico, maltol, y similares. Tales compuestos hidrófilos también ayudan en la homogeneización de la distribución de tamaño de las microburbujas y potencian la estabilidad en almacenamiento. Puede usarse cualquier disolvente orgánico adecuado siempre que su punto de ebullición sea lo suficientemente bajo y su punto de fusión sea lo suficientemente alto como para facilitar el secado posterior. Los disolventes orgánicos típicos incluyen, por ejemplo, dioxano, ciclohexanol, terc-butanol, tetraclorodifluoroetileno (C₂Cl₄F₂) o 2-metil-2-butanol. Se prefieren 2-metil-2-butanol y C₂Cl₄F₂.

Antes de la formación de la suspensión de microburbujas mediante dispersión en un portador acuoso, los polvos deshidrocongelados o secados por pulverización se ponen en contacto con aire u otro gas. Cuando se ponen en contacto con el portador acuoso, los fosfolípidos pulverizados cuya estructura se ha perturbado formaran segmentos lamelarizados o laminarizados que estabilizarán las microburbujas del gas dispersado en ellas. Este procedimiento permite la producción de suspensiones de microburbujas que son estables incluso cuando se almacenan durante

periodos prolongados, y se obtienen mediante simple disolución de los fosfolípidos laminarizados secados, que se han almacenado bajo un gas deseado, sin sacudidas ni una agitación violenta.

A menos que contenga un gas hiperpolarizado, que se sabe que requiere condiciones de almacenamiento especiales, el residuo liofilizado o deshidrocongelado puede almacenarse y transportarse sin necesidad de control de temperatura de su entorno y en particular puede suministrarse a hospitales y médicos para formulación *in situ* en una suspensión administrable lista para usar sin requerir que tales usuarios dispongan de instalaciones de almacenamiento especiales.

Preferiblemente en tal caso puede suministrarse en forma de un kit de dos componentes. El kit de dos componentes puede incluir dos recipientes independientes o un recipiente de doble cámara. En el primer caso, preferiblemente el recipiente es un vial sellado con septo convencional, en el que el vial que contiene el residuo liofilizado de la etapa b) se sella con un septo a través del que puede inyectarse el líquido portador usando una jeringa opcionalmente precargada. En tal caso, la jeringa usada como recipiente del segundo componente también se usa entonces para inyectar el agente de contraste. En el último caso, preferiblemente el recipiente de doble cámara es una jeringa de doble cámara y una vez que se ha reconstituido el residuo liofilizado/deshidrocongelado y entonces se ha mezclado adecuadamente o agitado suavemente, el recipiente puede usarse directamente para inyectar el agente de contraste. En ambos casos, se proporcionan medios para dirigir o permitir la aplicación de suficiente energía de formación de burbuja al contenido del recipiente. Sin embargo, tal como se indicó anteriormente, en los agentes de contraste estabilizados, el tamaño de las microburbujas de gas es sustancialmente independiente de la cantidad de energía de agitación aplicada al producto secado reconstituido. Por consiguiente no se requiere más que agitación manual suave generalmente para dar productos reproducibles con tamaño de microburbuja sistemático.

Un experto habitual en la técnica puede apreciar que otros sistemas de reconstitución de dos cámaras capaces de combinar el polvo secado con la disolución acuosa de manera estéril también están dentro del alcance de la presente invención. En tales sistemas, es particularmente ventajoso que la fase acuosa pueda interponerse entre el gas insoluble en agua y el entorno, para aumentar la vida útil en almacenamiento del producto. Cuando un material necesario para formar el agente de contraste no está ya presente en el recipiente (por ejemplo, un resto de unión a cMet de la invención que va a unirse al fosfolípido durante la reconstitución), puede envasarse con los demás componentes del kit, preferiblemente en una forma o un recipiente adaptado para facilitar una rápida combinación con los demás componentes del kit.

No se requieren recipientes, viales o sistemas de conexión específicos; la presente invención puede usar recipientes, viales y adaptadores convencionales. El único requisito es un buen sello entre el tapón y el recipiente. La calidad del sello se vuelve, por tanto, un asunto de preocupación primordial; cualquier degradación de la integridad del sello podría permitir que entren en el vial sustancias no deseadas. Además de garantizar la esterilidad, la retención de vacío es esencial para productos taponados a presión ambiental o presión reducida para garantizar una reconstitución segura y apropiada. En cuanto al tapón, puede ser de un compuesto o formulación multicomponente basada en un elastómero, tal como poli(isobutileno) o caucho de butilo.

Alternativamente, pueden prepararse microburbujas suspendiendo un gas en una disolución acuosa a alta velocidad de agitación tal como se divulga, por ejemplo, en el documento WO 97/29783. Un procedimiento adicional para preparar microburbujas se divulga en la solicitud de patente europea en tramitación junto con la presente n° 03002373, que comprende preparar una emulsión de un disolvente orgánico en un medio acuoso en presencia de un fosfolípido y posteriormente liofilizar dicha emulsión, después de etapas opcionales de lavado y/o filtración.

Pueden incluirse aditivos conocidos por los expertos habituales en la técnica en las suspensiones de microburbujas estabilizadas. Por ejemplo, pueden añadirse tensioactivos no formadores de película, incluyendo polioxipropilenglicol y polioxietilenglicol y compuestos similares, así como diversos copolímeros de los mismos; ácidos grasos tales como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidónico o sus derivados, ergosterol, fitosterol, sitosterol, lanosterol, tocoferol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo e hidroxitolueno butilado. La cantidad de estos tensioactivos no formadores de película es habitualmente de hasta el 50 % en peso de la cantidad total de tensioactivos pero preferiblemente de entre el 0 y el 30 %.

En aplicaciones con ultrasonidos, los agentes de contraste formados por microburbujas estabilizadas con fosfolípido pueden administrarse, por ejemplo, en dosis de tal manera que la cantidad de fosfolípido inyectada esté en el intervalo de 0,1 a 200 µg/kg de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta 30 µg/kg.

Otras suspensiones que contienen gas incluyen las divulgadas, por ejemplo, en los documentos US 5.798.091, WO 97/29783, también EP 881 915. Estos agentes pueden prepararse tal como se describe en los documentos US 5.798.091 o WO97/29783.

Otro agente de contraste para ultrasonidos preferido comprende microglobos. El término "microglobo" se refiere a cuerpos llenos de gas con una envuelta o límite material. Puede hallarse más información sobre formulaciones y procedimientos de preparación de microglobos en los documentos EP 324 938 (US 4.844.882); US 5.711.933; US 5.840.275; US 5.863.520; US 6.123.922; US 6.200.548; US 4.900.540; US 5.123.414; US 5.230.882; US 5.469.854;

US 5.585.112; US 4.718.433; US 4.774.958; WO 95/01187; US 5.529.766; US 5.536.490; y US 5.990.263.

Los microglobos preferidos tienen una envuelta que incluye un polímero compatible fisiológicamente biodegradable o un lípido sólido biodegradable. Los polímeros útiles para la preparación de los microglobos pueden seleccionarse de los polímeros compatibles fisiológicamente biodegradables, tales como cualquiera de los descritos en cualquiera de las siguientes patentes: EP 458745; US 5.711.933; US 5.840.275; EP 554213; US 5.413.774; y US 5.578.292. En particular, el polímero puede seleccionarse de polímeros compatibles fisiológicamente biodegradables, tales como polisacáridos de baja solubilidad en agua, polilactidas y poliglicolidas y sus copolímeros, copolímeros de lactidas y lactonas tales como ϵ -caprolactona, γ -valerolactona y polipéptidos. Otros polímeros adecuados incluyen poli(orto)ésteres (véanse por ejemplo los documentos US 4.093.709; US 4.131.648; US 4.138.344; US 4.180.646); ácido poliláctico y poliglicólico y sus copolímeros, por ejemplo DEXON (Heller, J., 1980. Biomaterials, 1:51-57); poli(DL-lactida-co- ϵ -caprolactona), poli(DL-lactida-co- γ -valerolactona), poli(DL-lactida-co- γ -butirolactona), polialquilcianoacrilatos; poliamidas, polihidroxibutirato; polidioxanona; poli- β -aminocetonas (Polymer, 23:1693 (1982)); polifosfazenos (Allcock, H., 1976. Science, 193:1214-1219); y polianhídridos. Los microglobos también pueden prepararse según los procedimientos del documento WO 96/15815, en los que los microglobos se preparan a partir de una membrana biodegradable que comprende lípidos biodegradables, preferiblemente seleccionados de mono-, di-, triglicéridos, ácidos grasos, esteroides, ceras y mezclas de los mismos. Son lípidos preferidos di- o triglicéridos, por ejemplo di- o tri-miristina, -palmitina o -estearina, en particular tripalmitina o triestearina.

Los microglobos pueden emplear cualquiera de los gases divulgados en el presente documento conocidos por el experto en la técnica; sin embargo, se prefieren gases inertes tales como gases fluorados. Los microglobos pueden suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable con aditivos opcionales conocidos por los expertos habituales en la técnica y estabilizadores.

Los agentes de contraste que contienen microglobos se administran normalmente en dosis de tal manera que la cantidad de lípido o polímero formador de pared es desde aproximadamente 10 μ g/kg hasta aproximadamente 20 μ g/kg de peso corporal.

Otras formulaciones de agente de contraste que contiene gas incluyen micropartículas (especialmente agregados de micropartículas) que tienen gas contenido en las mismas o asociado de otro modo con las mismas (por ejemplo adsorbiéndose sobre la superficie de las mismas y/o contenido dentro de huecos, cavidades o poros en las mismas). Los procedimientos para la preparación de estos agentes son tal como se describen en los documentos EP 0122624; EP 0123235; EP 0365467; US 5.558.857; US 5.607.661; US 5.637.289; US 5.558.856; US 5.137.928; WO 95/21631 o WO 93/13809.

Cualquiera de estas composiciones para ultrasonidos también debe ser, en la medida de lo posible, isotónica con la sangre. Así, antes de la inyección, pueden añadirse pequeñas cantidades de agentes isotónicos a cualquiera de las suspensiones de agente de contraste para ultrasonidos anteriores. Los agentes isotónicos son disoluciones fisiológicas usadas habitualmente en medicina y comprenden solución salina acuosa (NaCl al 0,9 %), disolución de glicerol al 2,6 %, disolución de dextrosa al 5 %, etc. Adicionalmente, las composiciones para ultrasonidos pueden incluir aditivos farmacéuticamente aceptables convencionales, incluyendo, por ejemplo, agentes emulsionantes, modificadores de viscosidad, crioprotectores, lioprotectores, agentes de carga, etc.

Puede usarse cualquier gas biocompatible en los agentes de contraste para ultrasonidos útiles en la invención. El término "gas" tal como se usa en el presente documento incluye cualquier sustancia (incluyendo mezclas) sustancialmente en forma gaseosa a la temperatura corporal humana normal. Por tanto, el gas puede incluir, por ejemplo, aire, nitrógeno, oxígeno, CO₂, argón, xenón o kriptón, gases fluorados (incluyendo por ejemplo, perfluorocarbonos, SF₆, SeF₆) un hidrocarburo de bajo peso molecular (por ejemplo, que contiene desde 1 hasta 7 átomos de carbono), por ejemplo, un alcano tal como metano, etano, un propano, un butano o un pentano, un cicloalcano tal como ciclopropano, ciclobutano o ciclopenteno, un alqueno tal como etileno, propeno, propadieno o un buteno, o un alquino tal como acetileno o propino y/o mezclas de los mismos. Sin embargo, se prefieren gases fluorados. Los gases fluorados incluyen materiales que contienen al menos un átomo de flúor tal como SF₆, freones (compuestos orgánicos que contienen uno o más átomos de carbono y flúor, es decir, CF₄, C₂F₆, C₃F₈, C₄F₈, C₄F₁₀, CBrF₃, CCl₂F₂, C₂ClF₅ y CBrClF₂) y perfluorocarbonos. El término perfluorocarbono se refiere a compuestos que contienen solamente átomos de carbono y flúor e incluye, en particular, perfluorocarbonos saturados, insaturados y cíclicos. Los perfluorocarbonos saturados, que se prefieren habitualmente, tienen la fórmula C_nF_{n+2}, donde n es desde 1 hasta 12, preferiblemente desde 2 hasta 10, lo más preferiblemente desde 3 hasta 8 e incluso más preferiblemente desde 3 hasta 6. Los perfluorocarbonos adecuados incluyen, por ejemplo, CF₄, C₂F₆, C₃F₈, C₄F₈, C₄F₁₀, C₅F₁₂, C₆F₁₂, C₇F₁₄, C₈F₁₈ y C₉F₂₀. Lo más preferiblemente, el gas o la mezcla gaseosa comprende SF₆ o un perfluorocarbono seleccionado del grupo que consiste en C₃F₈, C₄F₈, C₄F₁₀, C₅F₁₂, C₆F₁₂, C₇F₁₄, C₈F₁₈, prefiriéndose particularmente C₄F₁₀. Véanse también los documentos WO 97/29783, WO 98/53857, WO 98/18498, WO 98/18495, WO 98/18496, WO 98/18497, WO 98/18501, WO 98/05364, WO 98/17324.

En determinadas circunstancias puede desearse incluir un precursor de una sustancia gaseosa (por ejemplo, un material que es capaz de convertirse en un gas *in vivo*, denominado a menudo "precursor de gas"). Preferiblemente

el precursor de gas y el gas que produce son fisiológicamente aceptables. El precursor de gas puede activarse por pH, fotoactivarse, activarse por temperatura, etc. Por ejemplo, determinados perfluorocarbonos pueden usarse como precursores de gas activados por temperatura. Estos perfluorocarbonos, tales como perfluoropentano, tienen una temperatura de transición de fase líquido/gas por encima de la temperatura ambiente (o la temperatura a la que se producen y/o almacenan los agentes) pero por debajo de la temperatura corporal; por tanto experimentan un cambio de fase y se convierten en un gas dentro del cuerpo humano.

El gas puede comprender una mezcla de gases. Las siguientes combinaciones son mezclas de gases preferidas particularmente: una mezcla de gases (A) y (B) en la que, al menos uno de los gases (B), presente en una cantidad de entre el 0,5 - 41% en vol., tiene un peso molecular mayor de 80 daltons y es un gas fluorado y (A) se selecciona del grupo que consiste en aire, oxígeno, nitrógeno, dióxido de carbono y mezclas de los mismos, siendo el resto de la mezcla el gas A.

Puesto que las vesículas para ultrasonidos puede ser más grandes que otros marcadores detectables descritos en el presente documento, pueden unirse o conjugarse a una pluralidad de polipéptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet para aumentar la eficiencia de direccionamiento del agente. La unión a los agentes de contraste para ultrasonidos descritos anteriormente (o conocidos por los expertos en la técnica) puede ser mediante enlace covalente directo entre el polipéptido de unión a cMet y el material usado para producir la vesícula o mediante un ligador, tal como se describió previamente. Por ejemplo, véase el documento WO 98/53857 generalmente para una descripción de la unión de un péptido a un ligador de PEG bifuncional, que se hace reaccionar entonces con una composición de liposoma (Lanza, G. *et al.*, 1997. *Ultrasound Med. Biol.*, 23:863-870)). La estructura de estos compuestos comprende normalmente:

a) una parte hidrófoba, compatible con el material que forma la envuelta de la microburbuja o del microglobo, para permitir una incorporación eficaz del compuesto en la envuelta de la vesícula; dicha parte es normalmente un resto lipídico (por ejemplo, dipalmitina, diestearoilo);

b) un espaciador (normalmente PEG de diferentes pesos moleculares), que puede ser opcional en algunos casos (las microburbujas pueden demostrar ser, por ejemplo, difíciles de deshidrocongelarse si el espaciador es demasiado largo) o preferido en otros (por ejemplo, los péptidos pueden ser menos activos cuando se conjugan a un microglobo con un espaciador corto);

c) un grupo reactivo capaz de reaccionar con un resto reactivo correspondiente en el péptido que va a conjugarse (por ejemplo, maleimido con el grupo -SH de cisteína).

Pueden usarse varios procedimientos para preparar suspensiones de microburbujas conjugadas con polipéptidos de unión a cMet. Por ejemplo, pueden prepararse microburbujas derivatizadas con maleimida incorporando el 5 % (p/p) de N-MPB-PE (1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina-4-(p-maleimido-fenilbutiramida), (Avanti Polar-Lipids, Inc., Alabaster, AL) en la formulación de fosfolípido. Entonces, se añaden disoluciones de péptidos de unión a cMet mercaptoacetilados (10 mg/ml en DMF), que se han incubado en disolución de desacetilación (fosfato de sodio 50 mM, EDTA 25 mM, hidroxilamina 0,5 M. HCl, pH 7,5) a la suspensión de microburbujas derivatizadas con maleimida. Después de incubación en la oscuridad, con agitación suave, las microburbujas conjugadas con péptido pueden purificarse mediante centrifugación.

Alternativamente, pueden prepararse microburbujas conjugadas con polipéptido de unión a cMet usando biotina/avidina. Por ejemplo, pueden prepararse microburbujas conjugadas con avidina usando una suspensión de microburbujas de fosfolípido activado con maleimida, preparada tal como se describió anteriormente, que se añade a avidina mercaptoacetilada (que se ha incubado con disolución de desacetilación). Entonces se añaden péptidos de unión a cMet biotinilados (preparados tal como se describe en el presente documento) a la suspensión de microburbujas conjugadas con avidina, produciendo una suspensión de microburbujas conjugadas con péptidos de unión a cMet.

Las técnicas de obtención de imágenes por ultrasonidos, que pueden usarse según la presente invención, incluyen técnicas conocidas, tales como técnicas de obtención de imágenes Doppler de color, Doppler de potencia, Doppler de amplitud, acústicas estimuladas y bi- o tridimensionales. La obtención de imágenes puede realizarse en modos armónicos (frecuencia resonante) o modos fundamentales, prefiriéndose el segundo armónico.

C. Obtención de imágenes ópticas, obtención de imágenes por sonoluminiscencia o fotoacústicas

Según la presente invención, pueden emplearse varios parámetros ópticos para determinar la ubicación de cMet o el complejo HGF/cMet con obtención de imágenes con luz *in vivo* después de inyectar al sujeto polipéptidos de unión a cMet marcados ópticamente. Los parámetros ópticos que van a detectarse en la preparación de una imagen pueden incluir radiación transmitida, absorción, emisión fluorescente o fosforescente, reflexión de luz, cambios en absorbancia, amplitud o máximos, y radiación dispersada elásticamente. Por ejemplo, el tejido biológico es relativamente translúcido a la luz en el intervalo de longitud de onda del infrarrojo cercano (NIR) de 650-1000 nm. La radiación NIR puede penetrar en el tejido hasta varios centímetros, permitiendo el uso de los polipéptidos o

constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet de la presente invención para la obtención de imágenes ópticas de cMet o el complejo HGF/cMet *in vivo*.

Los polipéptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet pueden conjugarse con fotomarcadores, tales como, por ejemplo, colorantes ópticos, incluyendo fluoróforos o cromóforos orgánicos, que tienen sistemas de anillos deslocalizados extensos y que tienen máximos de absorción o emisión en el intervalo de 400-1500 nm. El polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión a cMet puede derivatizarse alternativamente con una molécula bioluminiscente. El intervalo preferido de máximos de absorción para fotomarcadores es de entre 600 y 1000 nm para minimizar la interferencia con la señal de hemoglobina. Preferiblemente, los marcadores de fotoabsorción tienen grandes absorktividades molares, por ejemplo, mayores de $10^5 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$, mientras que los colorantes ópticos fluorescentes tendrán altos rendimientos cuánticos. Los ejemplos de colorantes ópticos incluyen, pero no se limitan a los descritos en los documentos WO 98/18497, WO 98/18496, WO 98/18495, WO 98/18498, WO 98/53857, WO 96/17628, WO 97/18841, WO 96/23524, WO 98/47538, y las referencias citadas en los mismos. Los fotomarcadores pueden unirse de manera covalente directamente al péptido de unión a cMet o unirse al péptido de unión a cMet o constructo polipeptídico multimérico mediante un ligador, tal como se describió previamente.

Después de inyectarle el resto de unión a cMet marcado ópticamente, se explora al paciente con una o más fuentes de luz (por ejemplo, un láser) en el intervalo de longitud de onda apropiado para el fotomarcador empleado en el agente. La luz usada puede ser monocromática o policromática y continua o pulsada. Se detecta la luz transmitida, dispersada o reflejada mediante un fotodetector sintonizado a una o múltiples longitudes de onda para determinar la ubicación de cMet o el complejo HGF/cMet en el sujeto. Pueden monitorizarse los cambios en el parámetro óptico a lo largo del tiempo para detectar la acumulación del reactivo marcado ópticamente en el sitio de hiperproliferación. Pueden usarse dispositivos de detección y procesamiento de imágenes convencionales junto con los reactivos de obtención de imágenes ópticas de la presente divulgación.

Los reactivos de obtención de imágenes ópticas descritos anteriormente también pueden usarse para la obtención de imágenes acústico-ópticas o sonoluminiscentes realizada con agentes de obtención de imágenes marcados ópticamente (véanse los documentos US 5.171.298, WO 98/57666, y las referencias citadas en los mismos). En la obtención de imágenes acústico-ópticas, se aplica radiación de ultrasonidos al sujeto y afecta a los parámetros ópticos de la luz transmitida, emitida o reflejada. En la obtención de imágenes sonoluminiscentes, los ultrasonidos aplicados generan realmente la luz detectada. Se describen procedimientos de obtención de imágenes adecuados que usan tales técnicas en el documento WO 98/57666.

D. Obtención de imágenes nucleares (obtención de imágenes con radionúclidos) y radioterapia

Los restos de unión a cMet pueden conjugarse con un indicador de radionúclido apropiado para obtención de imágenes de gammagrafía, SPECT o PET y/o con un radionúclido apropiado para radioterapia. Los constructos en los que los restos de unión a cMet se conjugan tanto con un quelante para un radionúclido útil para obtención de imágenes de diagnóstico como con un quelante útil para radioterapia están dentro del alcance de la invención.

Para su uso como agente para PET, se compleja un péptido o constructo polipeptídico multimérico con uno de los diversos iones de metal emisores de positrones, tales como ^{51}Mn , ^{52}Fe , ^{60}Cu , ^{68}Ga , ^{72}As , $^{94\text{m}}\text{Tc}$ o ^{110}In . Los restos de unión de la invención también pueden marcarse mediante halogenación usando radionúclidos tales como ^{18}F , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{123}I , ^{77}Br y ^{76}Br . Los radionúclidos de metal preferidos para gammagrafía o radioterapia incluyen $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{51}Cr , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{47}Sc , ^{51}Cr , ^{167}Tm , ^{141}Ce , ^{111}In , ^{168}Yb , ^{175}Yb , ^{140}La , ^{90}Y , ^{88}Y , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{65}Dy , ^{166}Dy , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{97}Ru , ^{103}Ru , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{203}Pb , ^{211}Bi , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{214}Bi , ^{105}Rh , ^{109}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{161}Tb , ^{177}Lu , ^{198}Au y ^{199}Au . La elección del metal se determinará basándose en la aplicación terapéutica o de diagnóstico deseada. Por ejemplo, con propósitos de diagnóstico, los radionúclidos preferidos incluyen ^{64}Cu , ^{67}Ga , ^{68}Ga , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ y ^{111}In . Con propósitos terapéuticos, los radionúclidos preferidos incluyen ^{64}Cu , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{161}Tb , ^{166}Dy , ^{166}Ho , ^{175}Yb , ^{177}Lu , $^{186/188}\text{Re}$ y ^{199}Au . $^{99\text{m}}\text{Tc}$, se prefiere particularmente para aplicaciones de diagnóstico debido a su bajo coste, disponibilidad, propiedades de obtención de imágenes y alta actividad específica. Las propiedades nucleares y radiactivas de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ hacen que este isótopo sea un agente de obtención de imágenes para gammagrafía ideal. Este isótopo tiene una única energía fotónica de 140 keV y una semivida radiactiva de aproximadamente 6 horas, y está fácilmente disponible a partir de un generador de ^{99}Mo - $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Los radionúclidos de metal pueden quelarse mediante, por ejemplo, quelantes lineales, macrocíclicos, de terpiridina, y N_3S , N_2S_2 o N_4 (véanse también, los documentos US 5.367.080, US 5.364.613, US 5.021.556, US 5.075.099, US 5.886.142), y otros quelantes conocidos en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, los quelantes HYNIC, DTPA, EDTA, DOTA, DO3A, TETA, y bisaminobistiol (BAT) (véase también US 5.720.934). Por ejemplo, los quelantes de N_4 se describen en los documentos US 6.143.274; US 6.093.382; US 5.608.110; US 5.665.329; US 5.656.254; y US 5.688.487. Determinados quelantes de N_3S se describen en los documentos PCT/CA94/00395, PCT/CA94/00479, PCT/CA95/00249 y en los documentos US5.662.885; US 5.976.495; y US 5.780.006. El quelante también puede incluir derivados del ligando de quelación mercaptoacetilacetilglicilglicina (MAG3), que contiene sistemas de N_3S y N_2S_2 tales como MAMA (monoamidomonoaminoditioles), DADS (diaminaditioles N_2S), CODADS y similares. Estos sistemas de ligando y una variedad de otros se describen, por ejemplo, en Liu, S. y Edwards, D., 1999. Chem Rev., 99:2235-2268, y referencias citadas en los mismos.

El quelante también puede incluir complejos que contienen átomos de ligando que no se donan al metal en una configuración tetradentada. Estos incluyen los aductos de ácido borónico de dioximas de tecnecio y renio, tales como se describen en los documentos US 5.183.653; US 5.387.409; y US 5.118.797.

En otra realización, se usan los enlaces disulfuro de un polipéptido de unión a cMet de la invención como dos ligandos para la quelación de un radionúclido tal como ^{99m}Tc . De este modo, se expande el bucle peptídico mediante la introducción de Tc (péptido-S-S-péptido se cambia a péptido-S-Tc-S-péptido). Esto también se ha usado en otros péptidos que contienen disulfuro en la bibliografía (Chen, J. *et al.*, 2001. J. Nucl. Med., 42:1847-1855) mientras se mantiene la actividad biológica. Los demás grupos de quelación para Tc pueden suministrarse mediante nitrógenos de amida de la estructura principal, otro aminoácido de cistina u otras modificaciones de aminoácidos.

Los quelantes de metal particularmente preferidos incluyen los de las fórmulas 20, 21, 22, 23a, 23b, 24a, 24b y 25, expuestas en las figuras 8A-8F. Las fórmulas 20-22 son particularmente útiles para lantánidos tales como Gd^{3+} paramagnético y lantánidos radiactivos tales como ^{177}Lu , ^{90}Y , ^{153}Sm , ^{111}In o ^{166}Ho . Las fórmulas 23a-24b son particularmente útiles para radionúclidos ^{99m}Tc , ^{186}Re o ^{188}Re . La fórmula 25 es particularmente útil para ^{99m}Tc . Estos y otros grupos de quelación de metal se describen en los documentos US 6.093.382 y US 5.608.110. Adicionalmente, el grupo de quelación de fórmula 22 se describe, por ejemplo, en el documento US 6.143.274; el grupo de quelación de fórmula 24 se describe, por ejemplo, en los documentos US 5.627.286 y US 6.093.382, y el grupo de quelación de fórmula 25 se describe, por ejemplo, en los documentos US 5.662.885; US 5.780.006; y US 5.976.495.

Para las fórmulas 24a y 24b de la figura 8E, X es o bien CH_2 o bien O; Y es alquilo ramificado o no ramificado C_1 - C_{10} , arilo, ariloxilo, arilamino, arilaminoacilo o arilalquilo que comprende grupos alquilo ramificados o no ramificados C_1 - C_{10} , hidroxilo o grupos polihidroxialquilo ramificados o no ramificados C_1 - C_{10} , hidroxilo ramificado o no ramificado C_1 - C_{10} o grupos polialcoxialquilo o polihidroxipolialcoxialquilo; J es $\text{C}(=\text{O})$ -, $\text{OC}(=\text{O})$ -, SO_2 -, $\text{NC}(=\text{O})$ -, $\text{NC}(=\text{S})$ -, $\text{N}(\text{Y})$ -, $\text{NC}(=\text{NCH}_3)$ -, $\text{NC}(=\text{NH})$ -, $\text{N}=\text{N}$ -, homopoliamidas o heteropoliaminas derivadas de aminoácidos sintéticos o que se producen de manera natural; y n es 1-100. Otras variantes de estas estructuras se describen, por ejemplo, en el documento US 6.093.382.

Los quelantes pueden unirse de manera covalente directamente al resto de unión a cMet o constructo polipeptídico multimérico o unirse al polipéptido de unión a cMet mediante un ligador, tal como se describió previamente, y entonces marcarse directamente con el metal radiactivo de elección (véanse, los documentos WO 98/52618, US 5.879.658 y US 5.849.261).

Los complejos de tecnecio radiactivo son particularmente útiles para la obtención de imágenes de diagnóstico y los complejos de renio radiactivo son particularmente útiles para radioterapia. En la formación de un complejo de tecnecio radiactivo con los reactivos de esta invención, el complejo de tecnecio, preferiblemente una sal de pertecnetato de ^{99m}Tc , se hace reaccionar con el reactivo en presencia de un agente reductor. Son agentes reductores preferidos los iones ditionito, estannosos y ferrosos; el agente reductor más preferido es cloruro estannoso. Se proporcionan convenientemente medios para preparar tales complejos en forma de kit que comprende un vial sellado que contiene una cantidad predeterminada de un reactivo de la invención que va a marcarse y una cantidad suficiente de agente reductor para marcar el reactivo con ^{99m}Tc . Alternativamente, el complejo puede formarse haciendo reaccionar un péptido de esta invención conjugado con un quelante apropiado con un complejo de tecnecio lábil formado previamente y otro compuesto conocido como ligando de transferencia. Este proceso se conoce como intercambio de ligando y lo conocen bien los expertos en la técnica. El complejo lábil puede formarse usando ligandos de transferencia tales como tartrato, citrato, gluconato o manitol, por ejemplo. Entre las sales de pertecnetato de ^{99m}Tc útiles con la presente invención están incluidas las sales de metal alcalino tales como la sal de sodio o las sales de amonio o sales de alquilamonio inferior.

Puede lograrse la preparación de complejos de la presente invención en los que el metal es renio radiactivo usando materiales de partida de renio en el estado de oxidación +5 o +7. Son ejemplos de compuestos en los que el renio está en el estado de Re(VII) NH_4ReO_4 o KReO_4 . Re(V) está disponible como, por ejemplo, $[\text{ReOCl}_4](\text{NBu}_4)$, $(\text{ReOCl}_4)(\text{AsPh}_4)$, $\text{ReOCl}_3(\text{PPh}_3)_2$ y como $\text{ReO}_2(\text{piridina})^{4+}$, en los que Ph es fenilo y Bu es n-butilo. También pueden usarse otros reactivos de renio capaces de formar un complejo de renio.

Están englobados agentes de obtención de imágenes para gammagrafía marcados de manera radiactiva proporcionados por la presente invención que tienen una cantidad adecuada de radiactividad. Generalmente, la dosis unitaria que ha de administrarse tiene una radiactividad de aproximadamente 0,01 mCi a aproximadamente 100 mCi, preferiblemente de 1 mCi a 20 mCi. La disolución que va a inyectarse a la dosificación unitaria es de desde aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml. En la formación de complejos radiactivos de ^{99m}Tc , se prefiere generalmente formar complejos radiactivos en disoluciones que contienen radiactividad a concentraciones de desde aproximadamente 0,01 mCi hasta 100 mCi por ml.

Las dosis típicas de un agente de obtención de imágenes de unión a cMet marcado con radionúclido según la invención proporcionan 10-20 mCi. Después de inyectarse el agente de obtención de imágenes con radionúclido

específico de cMet al paciente, se usa una cámara gamma calibrada para la energía de rayos gamma del núclido incorporado en el agente de obtención de imágenes para obtener imágenes de áreas de captación del agente y cuantificar la cantidad de radiactividad presente en el sitio. La obtención de imágenes del sitio *in vivo* puede tener lugar en cuestión de unos pocos minutos. Sin embargo, la obtención de imágenes puede tener lugar, si se desea, en horas o incluso más tiempo, después de inyectarse el péptido radiomarcado a un paciente. En la mayor parte de los casos, se acumulará una cantidad suficiente de la dosis administrada en el área de la que van a obtenerse imágenes en el plazo de aproximadamente 0,1 hora para permitir que se tomen gammagrafías.

Los expertos en la técnica conocen pautas posológicas apropiadas para los compuestos radioterápicos. Los compuestos pueden administrarse usando muchos procedimientos incluyendo, pero sin limitarse a, una única o múltiples inyecciones i.v. o i.p., usando una cantidad de radiactividad que es suficiente para provocar daño o ablación del tejido que expresa cMet seleccionado como diana, pero no tanto como para provocar un daño sustancial al tejido no diana (normal). La cantidad y dosis requeridas es diferente para diferentes constructos, dependiendo de la energía y semivida del isótopo usado, el grado de captación y aclaramiento del agente del organismo y la masa del tumor. En general, las dosis pueden oscilar entre una única dosis de aproximadamente 30-50 mCi hasta una dosis acumulada de hasta aproximadamente 3 Ci.

Las composiciones radioterápicas pueden incluir tampones fisiológicamente aceptables, y pueden requerir estabilizadores frente a la radiación para impedir el daño radiolítico al compuesto antes de la inyección. Los expertos en la técnica conocen estabilizadores frente a la radiación, y pueden incluir, por ejemplo, ácido para-aminobenzoico, ácido ascórbico, ácido genticónico y similares.

Se contempla un kit de un único vial o de múltiples viales que contiene todos los componentes necesarios para preparar los complejos de esta invención, distintos del radionúclido.

Un kit de un único vial contiene preferiblemente un ligando de quelación, una fuente de sal estannosa, u otro agente reductor farmacéuticamente aceptable, y se tampona apropiadamente con ácido o base farmacéuticamente aceptable para ajustar el pH a un valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 9. La cantidad y el tipo de agente reductor usado dependerán de la naturaleza del complejo de intercambio que vaya a formarse. Las condiciones apropiadas las conocen bien los expertos en la técnica. Se prefiere que el contenido del kit esté en forma liofilizada. Tal kit de un único vial puede contener opcionalmente ligandos lábiles o de intercambio tales como glucoheptonato, gluconato, manitol, malato, ácido cítrico o tartárico y también puede contener modificadores de reacción tales como ácido dietilentriaminapentaacético (DPTA), ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), o α , β o γ -ciclodextrina que sirvan para mejorar la estabilidad y pureza radioquímica del producto final. El kit también puede contener estabilizadores, agentes de carga tales como manitol, que están diseñados para ayudar en el proceso de deshidrocongelación, y otros aditivos conocidos por los expertos en la técnica.

Un kit de múltiples viales contiene preferiblemente los mismos componentes generales pero emplea más de un vial en la reconstitución del producto radiofarmacéutico. Por ejemplo, un vial puede contener todos los componentes que se requieren para formar un complejo de Tc(V) lábil con la adición de pertecnetato (por ejemplo, la fuente estannosa u otro agente reductor). Se añade pertecnetato a este vial, y después de esperar un periodo de tiempo apropiado, se añade el contenido de este vial a un segundo vial que contiene el ligando, así como tampones apropiados para ajustar el pH a su valor óptimo. Después de un tiempo de reacción de aproximadamente 5 a 60 minutos, se forman los complejos de la presente invención. Es ventajoso que el contenido de ambos viales de este kit de múltiples viales se liofilice. Como anteriormente, pueden estar presentes modificadores de reacción, ligandos de intercambio, estabilizadores, agentes de carga, etc. en cualquiera o en ambos viales.

Aplicaciones terapéuticas

Los polipéptidos y constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet de la presente invención pueden usarse para presentar, tratar o mejorar la actividad de agentes terapéuticos tales como agentes antiproliferativos o tumorocidas frente a la proliferación celular no deseada (tal como sucede en tumores neoplásicos, por ejemplo, cáncer, proporcionando o mejorando su afinidad por cMet y su tiempo de residencia en un complejo HGF/cMet en células en proliferación, tales como, por ejemplo, células epiteliales) para enfermedades asociadas con cMet, incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedades relacionadas con la actividad de cMet. En este aspecto, se proporcionan agentes híbridos conjugando un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión a cMet según la invención con un agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser un agente radioterápico, comentado anteriormente, un fármaco, agente quimioterápico o tumorocida, material genético o un vehículo de suministro génico, etc. La parte del resto de polipéptido de unión a cMet del conjugado hace que el agente terapéutico "resida" en los sitios de cMet o el complejo HGF/cMet (es decir, células epiteliales activadas), y mejore la afinidad del conjugado por el endotelio, de modo que la actividad terapéutica del conjugado está más localizada y concentrada en los sitios de proliferación celular. Además, estos restos de unión a cMet pueden inhibir eventos de señalización mediados por HGF previniendo que se una HGF a cMet. Tales conjugados serán útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos, especialmente el crecimiento y la metástasis de tumor neoplásico, en mamíferos, incluyendo seres humanos. El procedimiento comprende administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión a cMet según la invención conjugado con un

agente terapéutico. La divulgación también proporciona el uso de tales conjugados en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis en mamíferos, incluyendo seres humanos.

5 Los agentes terapéuticos adecuados para su uso en este aspecto incluyen, pero no se limitan a: agentes antineoplásicos, tales como compuestos de platino (por ejemplo, espiroplatino, cisplatino y carboplatino), metotrexato, adriamicina, mitomicina, ansamitocina, bleomicina, citosina, arabinósido, arabinosiladenina, mercaptopolilisina, vincristina, busulfano, clorambucilo, melfalán (por ejemplo, PAM, L-PAM o mostaza de fenilalanina), mercaptopurina, mitotano, clorhidrato de procarbazona, dactinomicina (actinomomicina D), clorhidrato de daunorrubicina, clorhidrato de doxorrubicina, taxol, mitomicina, plicamicina (mitramicina), aminoglutetimida, fosfato sódico de estramustina, flutamida, acetato de leuprolida, acetato de megestrol, citrato de tamoxifeno, testolactona, trilostano, amsacrina (m-AMSA), asparaginasa (L-asparaginasa), asparaginasa de *Erwinia*, etopósido (VP-16), interferón CX-2a, interferón CX-2b, tenipósido (VM-26, sulfato de vinblastina (VLB), sulfato de vincristina, sulfato de bleomicina, adriamicina y arabinosilo; agentes antiangiogénicos tales como inhibidores de tirosina cinasa con actividad hacia moléculas de señalización importantes en angiogénesis y/o crecimiento tumoral tales como SU5416 y SU6668 (Sugen/Pharmacia y Upjohn), endostatina (EntreMed), angiostatina (EntreMed), combrestatina (Oxigene), ciclosporina, 5-fluorouracilo, vinblastina, doxorrubicina, paclitaxel, daunorrubicina, inmunotoxinas; factores de coagulación; antivirales tales como aciclovir, amantadina azidotimidina (AZT o zidovudina), ribavirina y vidarabina monohidratada (arabinósido de adenina, ara-A); antibióticos, antipalúdicos, antiprotzoarios tales como cloroquina, hidroxiclороquina, metroidazol, quinina y antimonio de meglumina; antiinflamatorios tales como diflunisal, ibuprofeno, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, naproxeno, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, tolmetina, aspirina y salicilatos.

25 El agente terapéutico puede asociarse con una composición de agente de contraste para ultrasonidos en la que restos de unión a cMet de la invención se unen al material empleado para formar las vesículas tal como se describe en el presente documento. Después de la administración del agente de contraste para ultrasonidos y la obtención de imágenes opcional del agente de contraste unido al tejido que expresa cMet o el complejo HGF/cMet, puede irradiarse el tejido con un haz de energía (preferiblemente ultrasónico, por ejemplo, con una frecuencia de desde 0,3 hasta 3 MHz), para romper o estallar las microvesículas. El efecto terapéutico del agente terapéutico puede 30 potenciarse, por tanto, mediante la energía liberada por la ruptura de las microvesículas, en particular provocando un suministro eficaz del agente terapéutico al tejido seleccionado como diana. Por ejemplo, el agente terapéutico puede asociarse con el agente de contraste para ultrasonidos de direccionamiento y suministrarse tal como se describe en el documento US 6.258.378.

35 Los polipéptidos y constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet de la presente invención también pueden usarse para direccionar material genético a células que expresan cMet. Por tanto, pueden ser útiles en terapia génica, particularmente para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos. En esta realización, puede conjugarse material genético o uno o más vehículos de suministro que contienen material genético útil en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo a uno o más restos de unión a cMet de la invención y administrarse a un paciente. El 40 material genético puede incluir ácidos nucleicos, tales como ARN o ADN, de origen o bien natural o bien sintético, incluyendo ARN y ADN recombinantes y ARN y ADN antisentido. Los tipos de material genético que pueden usarse incluyen, por ejemplo, genes portados en vectores de expresión tales como plásmidos, fagómidos, cósmidos, cromosomas artificiales de levadura (YAC) y virus defectivos o "auxiliares", ácidos nucleicos antigénicos, ARN y ADN tanto monocatenarios como bicatenarios y análogos de los mismos, tales como oligodesoxinucleótidos de fosforotioato y fosforoditioato. Adicionalmente, el material genético puede combinarse, por ejemplo, con lípidos, proteínas u otros polímeros. Los vehículos de suministro para material genético pueden incluir, por ejemplo, una partícula vírica, un vector retroviral u otro de terapia génica, un liposoma, un complejo de lípidos (especialmente 45 lípidos catiónicos) y material genético, un complejo de derivados de dextrano y material genético, etc.

50 En una realización preferida, los constructos se utilizan en terapia génica para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos. En esta realización, puede conjugarse material genético, o uno o más vehículos de suministro que contienen material genético, por ejemplo, útil en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, a uno o más polipéptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión a cMet de la invención y administrarse a un paciente.

55 Pueden usarse constructos que incluyen material genético y los restos de unión a cMet de la invención, en particular, para introducir selectivamente genes en células cancerosas en proliferación (por ejemplo, células epiteliales), que puede ser útiles para tratar cáncer.

60 Los agentes terapéuticos y los restos de unión a cMet de la invención pueden unirse o fusionarse de modos conocidos, opcionalmente usando el mismo tipo de ligadores comentados en otra parte de esta solicitud. Serán ligadores preferidos cadenas de alquilo sustituido o no sustituido, cadenas de aminoácido, cadenas de polietilenglicol, y otros ligadores poliméricos simples conocidos en la técnica. Más preferiblemente, si el propio agente terapéutico es una proteína, para la que la secuencia de ADN codificante es conocida, la proteína terapéutica y el polipéptido de unión a cMet pueden coexpresarse a partir del mismo gen sintético, creado usando técnicas de 65 ADN recombinante, tal como se describió anteriormente. La secuencia codificante del polipéptido de unión a cMet puede fusionarse en fase con la de la proteína terapéutica, de tal manera que el péptido se exprese en el extremo

amino o carboxiterminal de la proteína terapéutica, o en un lugar entre los extremos terminales, si se determina que tal situación no destruirá la función biológica requerida o bien de proteína terapéutica o bien del polipéptido de unión a cMet. Una ventaja particular de este enfoque general es que la concatamerización de múltiples polipéptidos de unión a cMet dispuestos en tándem es posible, aumentando de ese modo el número y la concentración de sitios de unión a cMet asociados con cada proteína terapéutica. De esta manera, se aumenta la avidéz de unión a cMet, que se esperaría que mejorase la eficacia de la proteína de fusión terapéutica recombinante.

Adicionalmente, pueden usarse los propios constructos que incluyen polipéptidos de unión a cMet de la presente invención como agentes terapéuticos para tratar varias enfermedades asociadas con la actividad de cMet. Por ejemplo, cuando la unión de una proteína u otra molécula (por ejemplo, un factor de crecimiento, hormona etc.) es necesaria para o contribuye a un proceso patológico y un resto de unión inhibe tal unión, los constructos que incluyen tales restos de unión podrían ser útiles como agentes terapéuticos. De manera similar, cuando la unión de un propio resto de unión inhibe un proceso patológico, los constructos que contienen tales restos de unión también podrían ser útiles como agentes terapéuticos.

La unión de HGF a cMet da como resultado la activación de numerosas rutas de transducción de señales intracelulares que conducen a hiperproliferación de diversas células. Como tal, en una realización, los constructos que incluyen polipéptidos de unión a cMet que inhiben la unión de HGF a cMet (o inhiben de otro modo la activación de cMet) pueden usarse como agentes antineoplásicos. Además, como la unión de HGF y activación de cMet están implicadas en la actividad angiogénica, en otra realización, los constructos que incluyen polipéptidos de unión a cMet que inhiben la unión de HGF a cMet, o inhiben de otro modo la activación de cMet, pueden usarse como agentes antiangiogénicos. Determinados constructos de la divulgación incluyendo monómeros, multímeros y heteromultímeros que inhiben la activación de cMet también se comentan en los ejemplos, e incluyen, por ejemplo, la SEQ ID NO:365 (figura 10). Los polipéptidos de unión y constructos de los mismos son útiles como agentes terapéuticos para tratar afecciones que implican células endoteliales y/o epiteliales que expresan cMet. Dado que una función importante del endotelio es la angiogénesis, o la formación de vasos sanguíneos, los polipéptidos y constructos de los mismos son particularmente útiles para tratar afecciones que implican angiogénesis y/o hiperproliferación. Las afecciones que implican angiogénesis incluyen, por ejemplo, tumores sólidos, metástasis tumorales y tumores benignos. Los tumores provocados por la activación de cMet o a través de angiogénesis se conocen bien en la técnica e incluyen, por ejemplo, de mama, tiroides, glioblastoma, próstata, mesotelioma maligno, colorrectal, hepatocelular, hepatobiliar, renal, osteosarcoma y cervicouterino. Se enumeran tumores adicionales y trastornos relacionados en la tabla I de la patente estadounidense nº 6.025.331, emitida el 15 de febrero de 2000 a Moses, *et al.* Los tumores benignos incluyen, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, neurofibromas, tracomias y granulomas piogénicos. Otras enfermedades relevantes que implican angiogénesis y/o hiperproliferación incluyen por ejemplo, artritis reumatoide, psoriasis y enfermedades oculares, tales como retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular, rechazo de injerto corneal, glaucoma neovascular, fibroplasia retrolental, rubeosis, síndrome de Osler-Webber, angiogénesis miocárdica, neovascularización de placas, telangiectasia, articulaciones del hemofílico, angiofibroma y granulación de heridas. Otras enfermedades o afecciones relevantes que implican crecimiento de vasos sanguíneos incluyen adherencias intestinales, aterosclerosis, esclerodermia y cicatrices hipertróficas, y úlceras. Además, los polipéptidos de unión y constructos de los mismos de la presente invención pueden usarse para reducir o prevenir la neovascularización uterina requerida para la implantación de embriones, por ejemplo, como agente anticonceptivo.

Los polipéptidos de unión, constructos polipeptídicos multiméricos y constructos conjugados de los mismos pueden administrarse a un individuo a lo largo de un periodo de tiempo adecuado dependiendo de la naturaleza de la afección y el resultado clínico deseado. Los polipéptidos de unión y constructos de los mismos pueden administrarse de manera profiláctica, por ejemplo, antes de diagnosticarse la afección o a un individuo predispuesto a una afección. Los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptidos de unión y conjugados y constructos de los mismos pueden administrarse mientras el individuo presenta síntomas del estado o después de haber pasado los síntomas o haberse aliviado de otro modo (tal como después de la extirpación de un tumor). Además, los polipéptidos de unión y constructos de los mismos de la presente invención pueden administrarse como parte de un régimen de mantenimiento, por ejemplo para prevenir o disminuir la recurrencia o los síntomas o la afección. Tal como se describe a continuación, los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptidos de unión y conjugados y constructos de los mismos de la presente invención pueden administrarse de manera sistémica o local.

La cantidad de material administrado dependerá de la gravedad de la afección. Por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo, por ejemplo, en el caso del crecimiento de tumor neoplásico, la posición y el tamaño del tumor afectarán a la cantidad de material que ha de administrarse. La dosis precisa que ha de emplearse y el modo de administración debe decidirse lógicamente, en vista de la naturaleza de la dolencia, según las circunstancias, por el médico que supervisa el tratamiento. En general, las dosificaciones de los polipéptidos de conjugado de agente, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de la presente invención seguirán las dosificaciones que son rutinarias para el agente terapéutico solo, aunque la afinidad mejorada de un polipéptido o constructo polipeptídico multimérico de unión de la invención por su diana puede permitir una disminución de la dosificación convencional.

Tales composiciones farmacéuticas de conjugado se formulan preferiblemente para administración parenteral, y lo

más preferiblemente para administración intravenosa o intraarterial. Generalmente, y en particular cuando la administración es intravenosa o intraarterial, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse como bolo, como dos o más dosis separadas en el tiempo, o como infusión constante o de flujo no lineal.

5 Tal como se usa en el presente documento el término “terapéutico” incluye al menos el alivio parcial de los síntomas de una afección dada. Los polipéptidos de unión, constructos multiméricos y constructos conjugados de los mismos de la presente invención no tienen que producir un alivio completo de los síntomas para ser útiles. Por ejemplo, el tratamiento de un individuo puede dar como resultado una disminución del tamaño de un tumor o área enferma, o la prevención del aumento del tamaño del tumor o área enferma. El tratamiento también puede prevenir o reducir el
10 número o tamaño de crecimientos metastásicos del/de los tumor(es) principal(es).

Los síntomas que pueden aliviarse incluyen características fisiológicas tales como la actividad de cMet. Los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptidos de unión y conjugados y constructos de los mismos de la presente invención pueden inhibir la actividad de cMet y sus homólogos mediante la unión a cMet e inhibiendo su actividad o mediante unión a cMet e inhibiendo que HGF active este receptor. Tal inhibición puede detectarse, por
15 ejemplo, midiendo el estado de fosforilación del receptor en presencia de o después del tratamiento con los polipéptidos de unión o constructos de los mismos. Basándose en las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, un experto habitual en la técnica sabría cómo y sería capaz de administrar una dosis adecuada de polipéptido de unión, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados o constructos de los mismos proporcionados en el presente documento, y medir el efecto del tratamiento sobre el parámetro de interés. Por
20 ejemplo, puede medirse el tamaño del área de interés (por ejemplo, el tumor o la lesión) antes y después del tratamiento. Pueden aislarse células o el propio cMet de la muestra y usarse en ensayos descritos en el presente documento.

25 La dosificación de los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptidos, y conjugados y constructos de los mismos puede depender de la edad el sexo, la salud y el peso del individuo, así como la naturaleza de la afección y el régimen de tratamiento global. Los efectos biológicos de los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptidos y conjugados y constructos de los mismos se describen en el presente documento. Por tanto, basándose en los efectos biológicos de los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptidos de unión y
30 conjugados y constructos proporcionados en el presente documento, y el resultado clínico deseado del tratamiento, un experto habitual en la técnica puede determinar la dosificación preferida mediante procedimientos de optimización rutinarios. Normalmente, el régimen diario está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg.

35 Los restos de polipéptidos de unión y conjugados de constructos de los mismos proporcionados en el presente documento pueden administrarse como único principio activo, opcionalmente junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, o pueden administrarse conjuntamente (por ejemplo, de manera simultánea o secuencial) con otros polipéptidos de unión y constructos de los mismos, otros agentes terapéuticos, o combinación de los mismos. Además, los restos de polipéptidos de unión y constructos de conjugado de los mismos pueden
40 conjugarse a agentes terapéuticos, por ejemplo, para mejorar la especificidad, el tiempo de residencia en el organismo o el efecto terapéutico. Tales otros agentes terapéuticos incluyen, por ejemplo, otros compuestos antiproliferativos y compuestos tumorocidas. El agente terapéutico también puede incluir anticuerpos. Además, los constructos polipeptídicos multiméricos de polipéptido de unión y constructos de los mismos de la presente invención pueden usarse como dispositivo de residencia de células cancerosas. Por tanto, el polipéptido de unión o
45 constructos del mismo pueden conjugarse a ácido nucleico que codifica, por ejemplo, un polipéptido terapéutico, para dirigir el ácido nucleico a células estromales. Una vez expuestas al resto de polipéptido de unión conjugado con ácido nucleico o conjugado del mismo, las células estromales pueden internalizarse y expresar el ácido nucleico conjugado, suministrando de ese modo el péptido terapéutico a las células diana.

50 Los polipéptidos de unión, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados y constructos de los mismos pueden administrarse de manera local o sistémica mediante cualquier vía adecuada. Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aplicación tópica, transdérmica, parenteral, gastrointestinal, intravaginal y transalveolar. Pueden prepararse composiciones para la vía de administración deseada mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en las técnicas farmacéuticas, por ejemplo, tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed., Lippincott, Williams y Wilkins, 2000.

Para aplicación tópica, los polipéptidos de unión, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos pueden suspenderse, por ejemplo, en una crema, un gel o enjuague que permite que los polipéptidos o constructos penetren en la piel y entren en el torrente sanguíneo, para suministro sistémico, o entren en contacto
60 con el área de interés, para suministro localizado. Las composiciones adecuadas para aplicación tópica incluyen cualquier base farmacéuticamente aceptable en la que los polipéptidos o constructos sean al menos mínimamente solubles.

Para administración transdérmica, pueden aplicarse los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos en una suspensión farmacéuticamente aceptable junto con un dispositivo transdérmico adecuado o “parche”. Se describen ejemplos de dispositivos transdérmicos adecuados para la administración de los

polipéptidos o constructos de la presente invención, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 6.165.458, expedida el 26 de diciembre de 2000 a Foldvari *et al.*, y la patente estadounidense nº 6.274.166B1, expedida el 4 de agosto de 2001 a Sintov *et al.*

- 5 Para administración parenteral, los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos pueden inyectarse por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal o por vía subcutánea. Normalmente, las composiciones para administración intravenosa son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Otros portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, agua, estéril solución salina y solución salina tamponada (incluyendo tampones como fosfato o acetato), alcohol, aceites vegetales, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, amilosa, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina, etc. Cuando es necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lidocaína para calmar el dolor en el sitio de la inyección, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales, lubricantes, etc. siempre que no reaccionen de manera perjudicial con los compuestos activos. De manera similar, la composición puede comprender excipientes convencionales, es decir sustancias portadoras orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables adecuadas para aplicación parenteral, enteral o intranasal que no reaccionen de manera perjudicial con los compuestos activos. Generalmente, se suministrarán los componentes o bien por separado o bien se mezclarán entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como polvo liofilizado seco o concentrado libre de agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobre que indica la cantidad de principio activo en unidades de actividad. Cuando la composición va a administrarse mediante infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene solución salina o "agua para inyección" de calidad farmacéutica estéril. Cuando la composición va a administrarse mediante inyección, puede proporcionarse una ampolla de solución salina o agua para inyección estéril de modo que los componentes puedan mezclarse antes de la administración.
- 25 Para administración gastrointestinal e intravaginal, los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos pueden incorporarse en polvos, pastillas o líquidos farmacéuticamente aceptables, y supositorios para administración rectal o vaginal.

- 30 Para administración transalveolar, bucal o pulmonar, los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos pueden suspenderse en un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para aerosolización e inhalación o como colutorio. También se contemplan dispositivos adecuados para administración transalveolar tales como atomizadores y vaporizadores. Pueden hallarse formulaciones adecuadas para la administración en aerosol de polipéptidos, etc. usando las vías bucal o pulmonar, por ejemplo en la patente estadounidense nº 6.312.665B1, expedida el 6 de noviembre de 2001 a Pankaj Modi.

- 35 Además, los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos de la presente invención pueden administrarse por vía nasal o por vía ocular, cuando el polipéptido o constructo se suspende en un agente líquido farmacéuticamente aceptable adecuado para la dosificación por goteo.

- 40 Los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos de la presente invención pueden administrarse de tal manera que el polipéptido, etc. se libere en el individuo a lo largo de un periodo de tiempo extenso (liberación sostenida o controlada). Por ejemplo, el polipéptido, los constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados del mismo pueden formularse en una composición de tal manera que una única administración proporciona el suministro del polipéptido, etc. durante al menos una semana, o a lo largo del periodo de un año o más. Los sistemas de liberación controlada incluyen microcápsulas monolíticas o de tipo depósito, implantes de depósito, bombas osmóticas, vesículas, micelas, liposomas, parches transdérmicos y dispositivos iontoforéticos. En una realización, los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos de la presente invención se encapsulan o mezclan en un polímero no tóxico, lentamente degradable. Se describen formulaciones adicionales adecuadas para la liberación controlada de los polipéptidos, constructos polipeptídicos multiméricos y conjugados de los mismos proporcionados en el presente documento en la patente estadounidense nº 4.391.797, expedida el 5 de julio de 1983, a Folkman *et al.*

- Otro procedimiento adecuado para suministrar los polipéptidos del presente documento a un individuo es mediante producción *in vivo* del polipéptido. Puede administrarse un gen que codifica el polipéptido al individuo de tal manera que se exprese el polipéptido codificado. El gen puede expresarse de manera transitoria. En una realización particular, el gen que codifica el polipéptido se transfecta en células que se han obtenido del paciente, un procedimiento denominado terapia génica *ex vivo*. Las células que expresan el polipéptido se devuelven entonces al cuerpo del paciente. Se conocen bien procedimientos de terapia génica *ex vivo* en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense nº 4.391.797, expedida el 21 de marzo de 1998 a Anderson *et al.*

- 60 El aislamiento de polipéptidos de restos de unión a cMet y la preparación y el uso de restos de unión a cMet y conjugados de los mismos según esta invención se ilustrarán adicionalmente en los siguientes ejemplos. Los parámetros específicos incluidos en los siguientes ejemplos pretenden ilustrar la práctica de la invención, y no se presentan para limitar en modo alguno el alcance de la invención.

65 Ejemplos

Ejemplo 1: Procedimiento para la identificación de polipéptidos de unión a cMet

Se utilizó una estrategia de selección de cuatro elementos usando una variedad de colecciones de fagos de presentación de péptidos para cribar polipéptidos de unión a cMet. Se usaron como herramientas para las selecciones tanto el dominio extracelular del receptor cMet (expresado como proteína de fusión de Fc) como la línea celular de cáncer colorrectal, DLD-1, que expresa altos niveles de cMet en su superficie celular.

En resumen, las selecciones implicaban o bien usar la proteína de fusión cMet-Fc soluble o bien células DLD-1 como la diana. Se realizaron eluciones específicas con HGF (en primer lugar durante 1 hora y luego durante la noche para identificar agentes de unión a cMet tanto de baja como de alta afinidad). Adicionalmente, mientras se usa el receptor de cMet soluble, se recogieron todos los fagos de presentación de péptidos que permanecieron unidos al receptor para identificar péptidos que no se unieron al sitio de unión a ligando, pero no obstante pudieron desarrollarse posiblemente para dar agentes de obtención de imágenes. La figura 9 ilustra la estrategia de selección que se empleó. En resumen, se realizaron 21 combinaciones de elución/campaña de selección diferentes con cada combinación de colección. También se realizaron 10 campañas de selección adicionales que representan las tandas 3 y 4 usando la proteína de fusión Met-Fc soluble. Las eluciones de HGF fueron a una concentración de 100 ng/ml.

Ejemplo 2: Determinación de la unión de fagos de presentación de péptidos a proteína de fusión cMet-Fc soluble "ELISA de fago-proteína"

Se realizaron ELISA de fago-proteína usando aislamientos de fagos de presentación de péptidos de las diversas campañas de selección para determinar la especificidad de los péptidos por cMet frente a una proteína de fusión de Fc no relacionada (TRAIL-Fc). En resumen, se recubrieron placas de 384 pocillos durante la noche a 4 °C con 0,5 mg/ml de proteína de fusión cMet-Fc o proteína de fusión TRAIL-Fc (fondo). Se bloquearon las placas durante 2 horas a 37 °C con BSA al 3 % (p/v) en PBS que contenía Tween-20 al 0,05 % (v/v) (PBST). Se lavaron las placas con PBST y se añadieron 100 µl de fagos de presentación de péptidos a cada pocillo. Se incubaron las placas durante 2 horas a temperatura ambiente y se lavaron con PBST. Se detectaron fagos de presentación de péptidos de unión a cMet usando un anticuerpo anti-M13 conjugado con HRP.

Los fagos de presentación de péptidos que demostraron una unión > 3 veces a la proteína de fusión cMet-Fc frente a la proteína de fusión TRAIL-Fc se denominan en el presente documento "coincidencias positivas". Las coincidencias positivas identificadas en el cribado anterior se sometieron a secuenciación de ADN. A partir del análisis de secuencia posterior, se identificaron 187 secuencias peptídicas únicas. Las secuencias de aminoácidos correspondientes según las reivindicaciones de los péptidos presentados en fago de unión a cMet se enumeran en la tabla 1 (SEQ ID NO: 001-10).

Ejemplo 3: Determinación de la unión a cMet en un modelo celular

Se realizaron ELISA de células completas para evaluar si las coincidencias positivas demostraban unión específica a cMet humano expresado en la superficie celular.

Se realizaron ELISA de células completas usando células 3T3 que sobreexpresan cMet humano. Se usaron células 3T3 que no expresan cMet ("células sin expresión") como línea celular de control. En resumen, se sembraron placas de 96 pocillos con 10⁵ células por pocillo. Se centrifugaron las placas durante 5 minutos a 1600 rpm para sedimentar las células. Se fijó la capa celular resultante con glutaraldehído al 0,1 % (v/v) durante 12 minutos a 37 °C. Se lavaron las células con PBS y posteriormente se bloquearon con BSA al 3 % en PBST durante 1 hora a 37 °C. También se bloquearon fagos de presentación de péptidos en la disolución anterior durante 1 hora a 37 °C. Se añadieron entonces 100 µl de fago bloqueado a cada pocillo y se incubaron las placas durante 1 hora a temperatura ambiente. Se lavaron las placas con PBST. Se detectaron fagos de presentación de péptidos de unión a cMet usando un anticuerpo anti-M13 conjugado con HRP.

Ejemplo 4: ELISA de proteínas de competencia con HGF

Se realizaron ELISA de proteínas de competencia con HGF en un intento por determinar si cualquiera de los péptidos de unión a cMet compite con HGF por un sitio de unión similar en cMet. Este ELISA de competencia identifica péptidos que sirven como "péptidos antagonistas de HGF", péptidos que bloquean eventos de señalización mediados por HGF (por ejemplo, proliferación). Estos ensayos se llevaron a cabo usando los fagos de presentación de péptidos descubiertos a partir de la selección inicial y campañas de cribado usando las colecciones de péptidos de primera generación. En resumen, se recubrieron placas de 96 pocillos durante la noche a 4 °C con 0,5 µg/ml de proteína de fusión cMet-Fc o proteína de fusión TRAIL-Fc (fondo). Se bloquearon las placas durante 2 horas a 37 °C con BSA al 3 % en PBST. Se lavaron las placas con PBST, y se añadieron 100 µl de HGF (o bien a 100 ng/ml o bien a 500 ng/ml en PBST) a cada pocillo. Se incubaron las placas durante 30 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se lavaron las placas con PBST y se añadieron 70 µl de HGF (143 ng/ml o 714 ng/ml) o 70 µl de PBST a los pocillos respectivos. Esto estuvo seguido por una adición de 30 µl de cultivo durante la noche de fagos de

presentación de péptidos a cada pocillo. Se incubaron las placas durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavaron con PBST y se detectaron fagos de presentación de péptidos de unión a cMet usando un anticuerpo anti-M13 conjugado a HRP.

- 5 Se presentan los datos para los ELISA de proteínas, ELISA de células completas y los experimentos de competencia con HGF en la tabla 7.

Ejemplo 5: Síntesis peptídica y marcaje con fluoresceína

- 10 Se sintetizaron varios péptidos de unión a cMet seleccionados correspondientes a aislamientos positivos de fago en una matriz de fase sólida usando protocolos con 9-fluorenilmetoxycarbonilo. Se purificaron estos péptidos con cromatografía de fase inversa. Se confirmaron las masas peptídicas mediante espectrometría de masas con electropulverización, y se cuantificaron los péptidos midiendo la absorbancia a 280 nm. Para la síntesis, se conservaron dos aminoácidos N-terminales y dos C-terminales de la secuencia de vector de fago vector de la que se
15 cortó el péptido, y se añadió un ligador, por ejemplo, -Gly-Gly-Gly-Lys-NH₂ (SEQ ID NO:513) al extremo C-terminal de cada péptido. Cada péptido se acetiló de manera N-terminal. Se protegieron residuos de lisina seleccionados con 1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohex-1-iliden)-3-metilbutilo (ivDde) cuando fue apropiado. El grupo protector permite el acoplamiento selectivo a la lisina C-terminal, no se elimina durante la escisión del péptido, pero puede eliminarse después del acoplamiento con hidrazina al 2 % en DMF o hidroxilamina 0,5 M, pH 8, en agua.

- 20 Se marcó cada péptido con fluoresceína en la lisina C-terminal usando fluoresceína (derivado de éster de N-hidroxisuccinimida) o isotiocianato de fluoresceína (FITC) en DMF con diisopropiletilamina (DIPEA) al 2 %. En el caso en el que el péptido contenía una lisina protegida con ivDde, se extinguió la reacción mediante la adición de hidrazina al 2 %, que reacciona con toda la NHS-fluoresceína libre y elimina el grupo protector interno. Para todos
25 los demás péptidos, se extinguió la reacción mediante la adición de un volumen igual de hidroxilamina 0,5 M, pH 8. Entonces se diluyen las reacciones extinguidas con agua hasta menos del 10 % de DMF y luego se purifican usando cromatografía de fase inversa C18. Se verificaron los péptidos analizándolos para determinar la masa esperada usando un sistema CL-EM (HPLC HP1100 con espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo SCIEX AP150 en línea), y se determinó la pureza de los péptidos.

30 *Ejemplo 6: Mediciones de anisotropía de fluorescencia*

- Se realizaron mediciones de anisotropía de fluorescencia en microplacas de 384 pocillos en un volumen de 10 µl en tampón de unión (PBS, Tween-20 al 0,01 %, pH 7,5) usando un lector de placas de polarización de fluorescencia Tecan Polarion (Caracas, Venezuela). La concentración de péptido marcado con fluoresceína se mantuvo constante
35 (20 nM) y se varió la concentración de proteína de fusión cMet-Fc (o diana similar). Se equilibraron mezclas de unión durante 10 minutos en la microplaca a 30 °C antes de la medición. Se ajustó el cambio observado en la anisotropía a la ecuación a continuación mediante regresión no lineal para obtener la K_D aparente. Esta ecuación (1) supone que el péptido sintético y cMet forman un complejo reversible en disolución con estequiometría 1:1.

40

$$r_{obs} = r_{libre} + (r_{unido} - r_{libre}) \frac{(K_D + cMet + P) - \sqrt{(K_D + cMet + P)^2 - 4 \cdot cMet \cdot P}}{2 \cdot P}$$

- 45 donde r_{obs} es la anisotropía observada, r_{libre} es la anisotropía del péptido libre, r_{unido} es la anisotropía del péptido unido, K_D es la constante de disociación aparente, cMet es la concentración de cMet total, y P es la concentración de péptido marcado con fluoresceína total. Se calculó K_D en un ensayo de unión directa (K_{D,B}) y por tanto estos valores representan la unión de cMet al péptido marcado con fluoresceína.

Ejemplo 7: Ensayos de polarización de fluorescencia de competencia de péptido

- 50 Se realizaron ensayos de polarización de fluorescencia de competencia de péptido para determinar qué péptidos compiten entre sí por la unión a cMet. Esto identificaría posibles complejos peptídicos heteroméricos que presentan mayor afinidad por el receptor cMet que un péptido individual solo.

- 55 En resumen, se realizó competencia cruzada de péptidos de unión a cMet en un manipulador de líquido Cartesian (Irvine, CA) en un volumen de reacción total de 3 µl. Se diluyeron los péptidos marcados con fluoresceína hasta una concentración final de 20 nM y se diluyeron péptidos competidores no marcados hasta una concentración final de 10 µM. Se diluyó la proteína de fusión cMet-Fc hasta la K_D para cada péptido marcado con fluoresceína en la reacción. Se equilibraron mezclas de unión durante 10 minutos en la microplaca a 30 °C antes de medir cualquier cambio en la anisotropía. A partir de estos estudios, se identificaron tres pares de péptidos de unión a cMet como no
60 competidores y representan candidatos ideales para complejos peptídicos de unión a cMet heteroméricos (véase la tabla 9). (Los polipéptidos mostrados en la tabla 9 no se reivindican).

Ejemplo 8: Procedimiento general para la preparación de complejos peptídicos de unión a cMet heteroméricos

Cada uno de los dímeros consiste en una secuencia que porta el ligando 6-PnAO de quelación a Tc (denominado generalmente A) y una parte funcionalizada con espaciador (espaciador = JJ; J= ácido 8-amino-3,6-dioxaoctanoico) (denominado genéricamente B). Se trató el compuesto B con un exceso de 10 veces de biséster de NHS del ácido glutárico (Tyger Scientific, Princeton, NJ) y un exceso de ~20 veces de diisopropiletilamina a la temperatura ambiental en DMF durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (15 veces en volumen) lo que condujo a la precipitación del monoéster de NHS del péptido glutarilado. Se decantó el éter y se lavó el sólido tres veces más con éter, que eliminó cualquier traza de biséster de NHS del ácido glutárico sin reaccionar. Se resuspendió el sólido resultante en DMF seca y se añadió el compuesto A (1 equiv.) seguido por diisopropiletilamina (20 equiv.) y se agitó la mezcla durante 24 horas a la temperatura ambiental. Se diluyó la mezcla con agua (50 veces) y la mezcla se cargó directamente sobre una columna de HPLC de fase inversa, que se eluyó con un gradiente de acetonitrilo (TFA al 0,1%) en agua (TFA al 0,1%). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se liofilizaron para proporcionar los materiales deseados.

Ejemplo específico: Preparación de complejos de péptidos de unión a cMet heterodiméricos

1) Preparación de un péptido de SEQ ID NO:514 modificado con PnAO-Glut (un compuesto de tipo A) (Referencia)

A una disolución de 6-glutaril-PnAO (40 mg, 0,1 mmol) en DMF seca (0,2 ml) se le añadieron N-hidroxisuccinimida (NHS, 14 mg, 0,12 mmol) y diisopropilcarbodiimida (DIC, 15 mg, 0,12 mmol) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió éter:hexano (5 ml, 1:1) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla y se retiró la disolución de sobrenadante mediante decantación, dejando la pasta en el matraz. Se lavó la pasta con éter:hexano (1:1) (3 x 5 ml) y se disolvió en DMF seca (0,2 ml). A esta disolución se le añadieron la SEQ ID NO:518 modificada con K-(ivDde) (50 mg, 0,017 mmol) y diisopropiletilamina (DIEA, 10 mg, 0,08 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Se añadió hidrazina (10 µl) y se agitó la disolución durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml), se cargó en una columna de HPLC de fase inversa (C18), y se eluyó con un sistema de agua (TFA al 0,1 %)-acetonitrilo (TFA al 0,1 %). Se recogieron las fracciones que contenían el producto requerido (>95 % de pureza) y se deshidrocongelaron para proporcionar la SEQ ID NO:518-(6-PnAO-Glut) (véase el esquema 5 tal como se muestra en la figura 11) como un sólido esponjoso incoloro. El rendimiento fue de 25,1 mg (47,4 %).

2) Preparación de dímero que contiene SEQ ID NO:514 unida a SEQ ID NO:515 (Referencia)

A una disolución del péptido que contenía la SEQ ID NO:515 (un compuesto de tipo B) (10 mg, 0,0034 mmol) y diisopropiletilamina (10 mg, 0,08 mmol) en DMF seca (0,2 ml) se le añadió glutarato de disuccinimidilo (10 mg, 0,031 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con éter (3 ml) y se agitó. Se decantó el sobrenadante, dejando un producto semisólido en el matraz. Se repitió este proceso de lavado del producto de reacción con éter (3 x 5 ml). Se disolvió el producto semisólido así obtenido en DMF seca (0,2 ml) y se añadieron el péptido de SEQ ID NO:514-(6-PnAO-Glut) (10 mg, 0,0032 mmol) y diisopropiletilamina (10 mg, 0,08 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml), se cargó en una columna de HPLC de fase inversa (C18), y se eluyó con el sistema de agua (TFA al 0,1 %)-acetonitrilo (TFA al 0,1 %). Se recogieron las fracciones que contenían el producto requerido (>95 % de pureza) y se deshidrocongelaron para proporcionar el heterodímero que tiene SEQ ID NO:514 unida a SEQ ID NO:515 mediante una unión 6-PnAO-Glut (véase el esquema 6 tal como se muestra en la figura 12) como un sólido esponjoso incoloro. Rendimiento: 6,7 mg (33 %). Se muestran las estructuras para este y otros heterodímeros en las figuras 13A-13C.

Ejemplo 9: Ensayo de proliferación celular

Se realizaron ensayos de proliferación celular para identificar péptidos de unión a cMet que antagonizan la proliferación estimulada por HGF. Estos estudios *in vitro* utilizaron una línea celular de leomiosarcoma, SK-LMS-1, en la que proliferan células en respuesta a HGF. Se sembraron células SK-LMS-1 en placas de 96 pocillos a una densidad de 2000 células/pocillo. Después de una incubación durante 24 horas a 37 °C, se privaron de alimento las células en medios de cultivo que contenían BSA al 0,1 % en vez de suero bovino fetal al 10 % durante 36 horas a 37 °C. Se añadieron medios de privación de alimento nuevos con o sin un péptido de unión a cMet (10 µM) a los pocillos respectivos y se incubaron las células durante 2 horas a 37 °C. Se usó DMF como vehículo de control y no recibió un péptido de unión a cMet. Entonces se añadió HGF a una concentración de o bien 50 ng/ml o bien 100 ng/ml y se incubaron las células durante unas 12 horas adicionales a 37 °C. Se evaluó la proliferación midiendo la incorporación de BrdU (Calbiochem, San Diego, CA) tal como se describe por el fabricante. Se muestran los resultados para la SEQ ID NO:365 (no reivindicado) (figura 10).

Ejemplo 10: Diseño de una colección de péptidos de unión a cMet de segunda generación (Referencia)

La selección inicial de colecciones de péptidos lineales y cíclicos identificó varias coincidencias positivas para cMet. Las coincidencias de TN9 contenían un motivo altamente conservado (CxGpPxFxC, SEQ ID NO:512, la 'p' se selecciona menos fuertemente que los aminoácidos en mayúsculas). Se construyó una colección que tenía miembros tanto cíclicos como lineales y se incorporó en fago que tenía una presentación acortada de gen III.

Tabla 1: TN9 y componentes lineales en la colección de segunda generación:

Colecciones de TN9s para cMet (2ª col. nº 1 de TN9 de cMet)

E = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T
 Q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T
 J = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T
 Z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T
 Nota: $(0,64)^{36} = 1. E^{-7}$
 $(0,64)^{39} = 2,5 E^{-8}$

Componente 1: Secuencia consenso de TN9 con extensión izquierda de 3 AA

S M G S E T R P T
 ctcagcagtcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa act cgc cct aca
 NcoI.....
 e a g s w h C s G P P t F e C w w y
 jej jqz jjz ejz zjj qez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej tgc zjj zjj zez
 G T E P T E A S
 gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
 NheI...
 (SEQ ID NO:518)

2ª col. nº 2 de TN9 de cMet: Secuencia consenso de TN9 con extensión derecha de 3 AA.

S M G S E T R P T
 ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc cct AcA
 NcoI.....
 E A G s w h C s G P P t F e C w w y
 GAG GCT GGT ejz zjj qez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej tgc zjj zjj zez
 g t e P T E R P S A S
 jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
 NheI...
 (SEQ ID NO:519)

2ª col. nº 3 de TN9 de cMet SIQCKGPPWFSCAMY (SEQ ID NO:537) con extensión de 3 AA a la izquierda

ES 2 692 166 T3

S M G S E T R P T
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct AcA
NcoI.....
e a g s i q C k G P P w F s C a m y
jej jqz jjz ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt jqj ezj zez
G T E P T E A S
ggA Acg gAg ccg AcT gAA GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
NheI...
(SEQ ID NO:520)

2ª col. nº 4 de TN9 de cMet SIQCKGPPWFSCAMY (SEQ ID NO:537) con extensión de 3 AA a la derecha

S M G S E T R P T
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct AcA
NcoI.....
E A G s i q C k G P P w F s C a m y
gag gcc ggt ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt jqj ezj zez
g t e P T E R P S A S
jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
NheI...

(SEQ ID NO:521)

5

5ª col. de TN9 de cMet 330-F05 YYGCKGPPTFECQWM (SEQ ID NO:531) con extensión de 3 AA a la derecha
tres péptidos tienen la secuencia central CKGPPTFEC (SEQ ID NO:548)

10

S M G S E T R P T
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc cct AcA
NcoI.....
E A G y y g C k G P P t F e C q w m
GAG GCT GGT zez zez jjz tgc eej ggt cct cct eqz ttc jej tgt qee zjj ezj
g t e P T E R P S A S
jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
NheI...

(SEQ ID NO:522)

6ª col. de TN9 de cMet: 550-G12 AFFCSGPPTFMCSLY (SEQ ID NO:536) con extensión de 3 AA a la derecha

dos péptidos tienen la secuencia central CSGPPTFMC (SEQ ID NO:549)

```

      S   M   G           S   E   T   R   P   T
ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt.   tct gAa act cgc cct AcA
      NcoI.....

E   A   G   a   f   f   C   s   G   p   P   t   F   m   C   s   l   y
GAG GCT GGT jgz zzq zzq tgt zqz ggt qqj cct eqz ttc ezj tgc ejq qzz zez

      g   t   e   P   T   E   R   P   S   A   S
jjz eqj jej ccg Act gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
      NheI...

(SEQ ID NO:523)

```

- 5 7ª col. de TN9 de cMet, tres AA a la izquierda y se deja que varíe la primera P de gPP.

```

      S   M   G           S   E   T   R   P   T
ctcagcagtcactgtct tCC ATG Ggt   tct gaa act cgc cct aca
      NcoI.....

e   a   g   q   f   k   C   a   G   p   P   s   F   a   C   w   m   t
jej jgz jjz qej zzq eej tgt jgz ggt qqj ccg ejz ttc jqq tgt zjj ezj eqq

      G   T   E   P   T   E   A   S
gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga ctctgacagtctctgt
      NheI...

(SEQ ID NO:524)

```

- 10 *Ejemplo 11: Análisis de 94-E08 y otros péptidos lineales seleccionados para la unión a cMet. (Referencia)*

El aislamiento lineal 94-E08 (SEQ ID NO:454) tiene alta afinidad por cMet aunque había pocos otros péptidos aislados que tuvieran cierta homología con 94-E08 y, los que la tenían, tienen una similitud muy limitada a lo largo de regiones muy cortas. Por tanto, se produjeron tres oligonucleótidos variables basados en 94-E08: (1) se varían los primeros 13 codones, manteniendo constantes los últimos 7; (2) se varían 13 de los primeros 18, manteniendo fijos 5 que mostraron cierta similitud con otros aislamientos y (3) se varían los últimos 13 codones, manteniendo fijos los primeros 5, véase la tabla 4 a continuación.

Tabla 4.

- 20 Componente nº 8 con variación en las primeras 13 posiciones (SEQ ID NO:594).

```

      S   M   G       S   E
5'-tcactgtct tCC ATG Ggt   tct gaa-
   Scab.....| NcoI |

   y   d   t   w   v   f   q   f   i   h
zez jez eqz zjj jzj zzz qej zzz ezz qez -

   e   v   p   G   E   L   V   A   M   Q
jej jzj qqj ggt gag ctg gtt gct atg cag -

   G   G   S   G   T   E   A   S
ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctctgac-3'

                        | NheI | Scab.....

```

Componente nº 9 Se fijan cinco AA y se extiende la variedad hasta la posición 18 (SEQ ID NO:595).

5

```

      S   M   G       S   E
5'-tcactgtct tCC ATG Ggt   tct gaa-
   Scab.....| NcoI |

   y   D   T   w   v   F   q   f   i   h
zez gat act zjj jzj ttt qej zzz ezz qez -

   E   V   p   g   e   l   v   a   M   Q
gag gtt qqj jjz jej qzj jzj jqj atg caa!

   G   G   S   G   T   E   A   S
ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctctgac-3'

                        | NheI | Scab.....

```

Componente nº 10 Se fijan los primeros siete AA y se varían los últimos 13 (SEQ ID NO:596).

```

          S   M   G       S   E
5'-tcactgtct tCC ATG Ggt   tct gaa-
   Scab.....| NcoI |

   Y   D   T   W   V   F   Q   F   i   h
tat gat act tgg gtt ttt caa ttt ezz qez -

   e   v   p   g   e   l   v   a   m   q
jej jzz qqj jjz jej qzj jzj jqj ezj qzz!

   G   G   S   G   T   E   A   S
ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctctgac-3'

          | NheI | Scab.....

```

- 5 Diseño de oligonucleótidos para la construcción de la colección de péptidos de segunda generación (las SEQ ID NO:597-646; N.B. los oligonucleótidos marcados con "[RC]" consisten en el complemento inverso de la secuencia mostrada):

ES 2 692 166 T3

vg#1

NcoI....

(CM2_ZTPSAlt) 5'- tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'

(CM2_TPLalt) 5'- tcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V1) 5'-tct gAa act cgc
cct AcA -

jej jqz jjz ejz zjj qez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej tgc
zjj zjj zez -

gga acg gag ccg act gaa gct-3'

(CM2_BPL1) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(BPL1_CM2) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga ctctgac
-3'

(XBPS_CM2) [RC] 5'-act gaa GCT AGC Gtga ctctgac
-3'

NheI...

vg#2

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V2) 5'-tct gAa act cgc
cct AcA -

GAG GCT GGT ejz zjj qez tgt ejz ggt cct cct eqj ttc jej tgc
zjj zjj zez -

jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt g-3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(BPL2_CM2) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga ctctgac
-3'

(XPL2_CM2) [RC] 5'- ct agt GCT AGC Gtga ctctgac
-3'

vg#3

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V3) 5'-tct gaa act cgc
cct AcA -

jej jgz jjz ejz ezz' qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt
jqj ezj zez -

ggA Aog gAg ccg AcT gAA GC-3'

(CM2_BPL1) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

vg#4

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V4) 5'-tct gaa act cgc
cct AcA -

gag gcc ggt ejz ezz qej tgc eej ggt cct cct zjj ttc ejz tgt
jqj ezj zez -

jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GC -3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

vg#5

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V5) 5'-tct gAa act cgc
cct AcA -

GAG GCT GGT zez zez jjz tgc eej ggt cct cct eqz ttc jej tgt
qee zjj ezj -

jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GC-3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

vg#6

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V6) 5'-tct gAa act cgc
cct AcA -

GAG GCT GGT jqz zzq zzq tgt zqz ggt qqj cct eqz ttc ezj tgc
ejq qzz zez

jjz eqj jej ccg AcT gAA cgt cct agt GC-3'

(CM2_2BPL) [RC] 5'- ccg AcT gAA cgt cct agt GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

vg#7

(CM2_ZTPS) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc at-3'

(CM2_TPLong) 5'-ctcagcagtcactgtct tcc atg ggt tct gAa act cgc
cct AcA-3'

(CM2_V7) 5'-tct gaa act cgc
cct aca -

jej jqz jjz qej zzq eej tgt jqz ggt qqj ccg ejz zzq jqj tgt
zjj ezj eqq -

gga acg gag ccg act gaa GC-3'

(CM2_BPL1) [RC] 5'- gga acg gag ccg act gaa GCT AGC Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

(CM2_XBPS) [RC] 5'-CA Gtga
ctctgacagtctctgt-3'

Componente n° 8 Se varían las primeras 13 posiciones

(CM2_ZTPSAlt) 5'-tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'

(CM2C8vg) 5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
zez jez eqz zjj jzj zzz qej zzz ezz qez -
jej jzj qqj ggt gag ctg gtt gct atg cag -
ggt ggt agt ggt act gaa GCT-3'

(L20botamp) [RC] 5'-ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctct-3'

5

Componente n° 9 Se fijan cinco AA y se extiende la variedad hasta la posición 18

(CM2_ZTPSAlt) 5'-tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'

(CM2C9vg) 5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
zez gat act zjj jzj ttt qej zzz ezz qez -
gag gtt qqj jjz jej qzj jzj jqj atg caa-
ggt ggt agt ggt act gaa GCT-3'

(L20botamp) [RC] 5'-ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctct-3'

10

Componente n° 10 Se fijan los primeros siete AA y se varían los últimos 13

(CM2_ZTPSAlt) 5'-tcactgtct tcc atg ggt tct gAa-3'

(CM2C10vg) 5'-tcactgtct tCC ATG Ggt tct gaa-
tat gat act tgg gtt ttt caa ttt ezz qez -
jej jzz qqj jjz jej qzj jzj jqj ezj qzz-
ggt ggt agt ggt act gaa GCT-3'

(L20botamp) [RC] 5'-ggt ggt agt ggt act gaa GCT AGC Gtga ctct-3'

Ejemplo 12: Construcción de una colección de péptidos de unión a cMet de segunda generación (Referencia)

Se digirió el vector de fago DY3P82 con *NheI* y *NcoI*, se limpió y se trató con fosfatasa alcalina. Se amplificaron por separado los 10 moldes, CM2-V1 a CM2-V7, más CM2-V8vg, CM2-V9vg y CM2-V10vg, usando los pares de cebadores enumerados en la tabla 5 a continuación.

Tabla 5

Molde	Sentido	Antisentido
CM2_V1	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V2	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V3	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V4	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V5	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V6	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V7	CM2_TPLONG	CM2_BPL1
CM2_V8vg	CM2_ZTPSALT	L20BOTAMP
CM2_V9vg	CM2_ZTPSALT	L20BOTAMP
CM2_V10vg	CM2_ZTPSALT	L20BOTAMP

Se digirió cada muestra por separado con *NheI* y *NcoI*, se extrajo con fenol/cloroformo, y se mezcló en una razón equimolar antes de realizar la ligación. Se usó una razón de vector:inserto de 1:5. Se sometieron a electroporación los constructos de ADN ligados en células DH5 α . El tamaño de la colección resultante era de $1,12 \times 10^8$ transformantes diferentes.

Ejemplo 13: Medición de la unión de dímeros peptídicos a cMet

Usando una máquina BIAcore, se determinaron las constantes de unión para los dímeros peptídicos (mostrados en las figuras 13A-13C) que se unen a cMet-Fc inmovilizado. (Los polipéptidos usados en este ejemplo no se reivindican.)

Se reticularon tres densidades de cMet-Fc (R&D Systems) a la superficie de dextrano de un chip sensor CM5 mediante el procedimiento de acoplamiento de amina convencional (disolución 3:M diluida 1:100, 1:50 o 1:20 con acetato 50 mM, pH 5,5). Se activó la celda de flujo 1 y luego se bloqueó para servir como resta de referencia.

Niveles de inmovilización finales logrados:

R_L Fc 2 cMet-Fc = 2582

R_L Fc 3 cMet-Fc = 5048

R_L Fc 4 cMet-Fc = 9721

Se realizaron experimentos en tampón PBST (fosfato 5,5 mM, pH 7,65, NaCl 0,15 M) + Tween-20 al 0,05 % (v/v). Se disolvieron dímeros peptídicos en H₂O desionizada hasta disoluciones 1 mg/ml. Se diluyeron los dímeros hasta 50 nM en PBS. Se realizaron diluciones en serie para producir disoluciones 25, 12,5, 6,25 y 3,125 nM. Se inyectaron todas las muestras por duplicado. Para la asociación, se inyectaron los dímeros a 30 μ l/minuto durante 3 minutos usando el programa Kinyect. Tras una disociación durante 10 minutos, se separó cualquier péptido restante de la superficie de cMet con dos inyecciones rápidas de MgCl₂ 4 M durante 2 minutos a 50 μ l/minuto. Se analizaron sensorgramas usando el software BIAevaluation 3.1. El heterodímero, Ac-GSPEMCMWPFYPCNBHAPGGGK{PnA06-Glut-K[Ac-GSFFPCWRIDRFGYCHANAPGOGKJJ-Glut]-NH₂}-NH₂ (SEQ ID NO 514 unida a SEQ ID NO:515), presenta una K_D de 0,79 nM.

Ejemplo 14: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: Conjugación a maleimida

Se conoce en la técnica que compuestos que contienen maleimida y otros grupos que pueden reaccionar con tioles reaccionan con tioles en proteínas séricas, especialmente albúmina sérica, cuando se inyectan los compuestos. Los aductos tienen semividas séricas similares a la de la albúmina sérica, más de 14 días en seres humanos por ejemplo.

Están disponibles procedimientos que permiten la síntesis directa de péptidos lineales marcados con maleimida

(Holmes, D. *et al.*, 2000. Bioconjug. Chem., 11:439-444).

Pueden derivatizarse péptidos que incluyen disulfuros con maleimida en uno de varios modos. Por ejemplo, puede añadirse una tercera cisteína en el extremo carboxilo. Se protege la cisteína añadida con grupo protector que es ortogonal al tipo de grupos usados para las cisteínas que van a formar el disulfuro. El disulfuro se forma desprotegiendo selectivamente las cisteínas pretendidas y oxidando el péptido. Entonces se desprotege la cisteína final y se hace reaccionar el péptido con un gran exceso molar de una bismaleimida. El compuesto resultante tiene una de las maleimidias libre para reaccionar con albúmina sérica u otras proteínas séricas que contienen tiol.

Alternativamente, se sintetiza un péptido cíclico de la presente invención con una extensión C-terminal que contiene lisina, tal como -GGGK (no reivindicada) (SEQ ID NO:513). Se protegen las lisinas del motivo de unión a cMet con ivDde y se desprotege la lisina C-terminal. Esta lisina se hace reaccionar con un compuesto que contiene maleimida, tal como éster de N-[ε-maleimidocaproiloxi]succinimida (Pierce Biotechnology, Rockford, IL) o éster de N-[α-maleimidoacetoxi]succinimida (Pierce Biotechnology).

Ejemplo 15: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: Conjugación a un resto que se une a albúmina sérica de manera no covalente

Los polipéptidos que tienen un peso molecular menor de 50-60 kDa se excretan rápidamente. Muchas moléculas pequeñas, tales como ácidos grasos, se unen a albúmina sérica. La unión de un ácido graso u otro resto de unión a albúmina sérica a un péptido hace que se una de manera no covalente a albúmina sérica y puede prolongar enormemente la residencia en suero. Los ácidos grasos unidos a péptidos de la presente invención deben contener al menos 12 carbonos, preferiblemente al menos 14 carbonos y, más preferiblemente al menos 16 carbonos. El ácido graso podría ser de cadena lineal o ramificado. El ácido graso podría ser saturado o insaturado. El palmato (CH₃-(CH₂)₁₄-CO- es un ácido graso preferido. Esta unión en suero puede reducir la tasa de excreción (Knudsen, L. *et al.*, 2000. J. Med. Chem., 43:1664-1669). Usando procedimientos conocidos en la técnica, pueden conjugarse restos de unión a albúmina sérica a uno cualquiera de los péptidos o constructos polipeptídicos multiméricos de unión divulgados en el presente documento. El resto de unión a albúmina sérica puede unirse al péptido de unión a cMet a través de un ligador. El ligador puede ser peptídico o de otro tipo, tal como PEG. Se prefieren ligadores de cero a aproximadamente treinta átomos. Se prefiere que el ligador sea hidrófilo. El resto de unión a albúmina sérica puede conjugarse al péptido de unión a cMet o constructo en cualquier extremo o a través de un grupo lateral de un aminoácido colgado. Los grupos laterales adecuados incluyen lisina y cisteína. Tales compuestos también pueden comprender, por ejemplo, quelantes para radionúclidos, u otros marcadores detectables o constructos terapéuticos, tal como se comenta en el presente documento. Un péptido o constructo de cMet unido a un resto de unión a albúmina sérica se unirá a cMet.

Ejemplo 16: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a cMet: Conjugación a PEG

La unión de PEG a proteínas y péptidos potencia la residencia en suero de estas moléculas. Se espera que la unión de PEG (lineal o ramificado) a un péptido de unión a cMet o constructo polipeptídico multimérico proporcione una potenciación sustancial del tiempo de residencia en suero. El peso molecular del PEG es de al menos 10 kDa, más preferiblemente al menos 20 kDa, y lo más preferiblemente de 30 kDa o más. El PEG puede unirse en el extremo N o C-terminal. Se conocen bien en la técnica procedimientos de unión de PEG a péptidos. El PEG puede unirse a grupos laterales reactivos tales como lisina o cisteína.

Ejemplo 17: Potenciación de la residencia en suero de péptidos de unión a de cMet: fusión a proteína sérica

Las proteínas que comprenden albúmina sérica (SA) y otras proteínas tienen un tiempo de residencia en suero potenciado. La secuencia de aminoácidos de SA humana (hSA) se muestra en la tabla 10. La tabla 11 muestra una proteína de fusión que comprende (SEQ ID NO:604), hSA madura y SEQ ID NO:605. Los péptidos de unión a cMet se separan de hSA madura mediante ligadores que son ricos en glicina para permitir un espaciado flexible. No es necesario usar toda la hSA para obtener una proteína inyectable que tendrá un tiempo de residencia en suero potenciado. Los grupos químicos, tales como maleimida y alfa-bromocarboxilatos, reaccionan con la cisteína desapareada (residuo 34) para formar aductos estables. Por tanto, puede unirse un único quelante a las proteínas de fusión de hSA de modo que el aducto se unirá a un radionúclido. Pueden prepararse un quelante con un grupo maleimida y acoplar ese a hSA o un derivado de hSA. Alternativamente, la hSA o un derivado de hSA puede hacerse reaccionar con una bismaleimida y un quelante que porta un tiol reactivo podría hacerse reaccionar con la hSA derivatizada con bismaleimida.

Se conoce en la técnica la construcción de genes que codifican una secuencia de aminoácidos dada. Se conoce en la técnica la expresión de fusiones de HSA en *Saccharomyces cerevisiae*.

Ejemplo 18: Predireccionamiento de radiactividad o toxinas a tumores que expresan cMet

La terapia radioinmunitaria contra el cáncer convencional está afectada por dos problemas. La razón de direccionamiento obtenible generalmente (razón de dosis administrada que se localiza en tumor frente a dosis

administrada circulante en sangre o razón de dosis administrada que se localiza en tumor frente a dosis administrada que migra a la médula ósea) es baja. Además, la dosis absoluta de radiación o agente terapéutico suministrada al tumor es insuficiente en muchos casos para provocar una respuesta al tumor significativa. La mejora de la razón de direccionamiento o dosis absoluta al tumor sería de gran importancia para la terapia contra el cáncer.

La presente invención permite aumentar la localización de principio activo en un sitio de célula diana de un receptor mamífero. Los procedimientos incluyen, por ejemplo, a) administrar a un receptor una proteína de fusión que comprende un resto de direccionamiento y un miembro de un par de unión ligando-anti-ligando; b) después de eso administrar al receptor un agente de aclaramiento capaz de dirigir el aclaramiento de la proteína de fusión circulante mediante receptores de hepatocitos del receptor, en el que el agente de aclaramiento incorpora un elemento del par de unión ligando-anti-ligando; y c) posteriormente administrar al receptor un principio activo que comprende un elemento del par de unión ligando/anti-ligando.

Se conoce en la técnica que las hexosas, particularmente las hexosas galactosa, glucosa, manosa, manosa-6-fosfato, N-acetilglucosamina, fosfato de pentamanoilo, N-acetilgalactosamina, tioglicósidos de galactosa, y mezclas de los mismos son eficaces en provocar el aclaramiento hepático. La unión de azúcares a receptores hepáticos no es, sin embargo, el único medio de dirigir una molécula al hígado.

El aclaramiento del antígeno carcinoembrionario (CEA) de la circulación es mediante la unión a células de Kupffer en el hígado. Se ha mostrado que la unión de CEA a células de Kupffer se produce mediante una secuencia peptídica YPELPK que representa los aminoácidos 107-112 de la secuencia de CEA. Esta secuencia peptídica está ubicada en la región entre el dominio N-terminal y el primer dominio de bucle similar a inmunoglobulina. Usando CEA nativo y péptidos que contienen esta secuencia complejados con un agente de reticulación heterobifuncional e inmunotransferencia de ligando con CEA biotilado y NCA, se ha mostrado la unión a una proteína de 80 kDa en la superficie de las células de Kupffer. Esta proteína de unión puede ser importante en el desarrollo de metástasis hepáticas. (Thomas, P. et al., 1992. Biochem. Biophys. Res. Commun., 188:671-677)

Para usar YPELPK (SEQ ID NO:655) como agente de aclaramiento, se fusiona esta secuencia mediante un ligador a un resto que se une a la proteína de fusión (Ac). Por ejemplo, si el Ac tiene afinidad por DOTA/Re, se produciría un derivado que tiene YPELPK unido a DOTA/Re; por ejemplo, rYPELPKpsGGG-DOTA. 'rYPELPKps' es un fragmento de CEA que incluye la secuencia YPELPK identificada por Thomas *et al.* (citado anteriormente). Cualquier punto conveniente en DOTA puede usarse para la unión. RYPELPKPSGGG-DOTA/cold Re (SEQ ID NO:656) se usaría entonces como agente de aclaramiento. El Fab correspondiente al Ac de fusión tendría una afinidad por el agente de aclaramiento de Kd < 100 nM, preferiblemente Kd < 10 nM, y lo más preferiblemente Kd < 1 nM.

El agente terapéutico contendrá DOTA/¹⁸⁵Re. En una realización preferida, el agente terapéutico contendrá dos o más restos DOTA de modo que el Ac inmovilizado en el tumor se unirá al compuesto de bis-DOTA con alta avidez. Los dos restos DOTA se conectarán preferiblemente con un ligador hidrófilo de diez a treinta unidades de PEG. El PEG es un ligador preferido porque no se degrada, fomenta la solubilidad. De diez a treinta unidades de PEG no es suficiente para proporcionar al compuesto de bis-DOTA un tiempo de residencia en suero muy largo. Una semivida de 30 minutos a 10 horas es aceptable. La semivida en suero será más larga que la semivida radiactiva del radionúclido usado de modo que la mayor parte de la radiación se suministra al tumor o al entorno externo.

En una realización, una "proteína de fusión" de la presente invención comprende al menos un péptido de unión a cMet fusionado al extremo aminoterminal o al extremo carboxiterminal de o bien la cadena ligera (LC) o bien la cadena pesada (HC) de un anticuerpo humano. Opcional y preferiblemente, se fusionan dos o más péptidos de unión a cMet al anticuerpo. Se elige el anticuerpo para que tenga alta afinidad por una molécula pequeña que puede hacerse radiactiva o tiene una toxina unida. Preferiblemente, la afinidad del Fab correspondiente al Ac tiene afinidad por la molécula pequeña con Kd menor de 100 nM, más preferiblemente menor de 10 nM, y lo más preferiblemente menor de 1 nM. La molécula pequeña podría ser un quelante capaz de unirse un átomo radiactivo útil, muchos de los cuales se enumeran en el presente documento. La molécula pequeña podría ser un péptido que tiene una o más tirosinas a las que puede unirse yodo radiactivo sin afectar mucho a la propiedad de unión del péptido.

Cualquier péptido de unión a cMet (CMBP) de la presente invención puede fusionarse a cualquier extremo de cualquier cadena de un anticuerpo que sea capaz de unirse a un compuesto radiactivo pequeño. Las realizaciones útiles incluyen:

- 1) CMBPn° 1::ligador::LC / HC,
- 2) LC::ligador::CMBPn° 1 / HC,
- 3) LC / CMBPn° 1::ligador::HC,
- 4) LC/HC::ligador::CMBPn° 1,
- 5) CMBPn° 1::ligador1::LC::ligador2::CMBPn° 2/HC,
- 6) LC / CMBPn° 1::ligador1::HC::ligador2::CMBPn° 2,
- 7) CMBPn° 1::ligador1::LC / CMBPn° 2::ligador2::HC,
- 8) CMBPn° 1::ligador1::LC / HC::ligador2:: CMBPn° 2,
- 9) LC::ligador1::CMBPn° 1 / CMBPn° 2::ligador2::HC,

- 10) LC::ligador1::CMBPn° 1 / HC::ligador2::CMBPn° 2,
 11) CMBPn° 1::ligador1::LC::ligador2::CMBPn° 2 / CMBPn° 3::ligador3::HC,
 12) CMBPn° 1::ligador1::LC::ligador2::CMBPn° 2 / HC::ligador3::CMBPn° 3,
 13) CMBPn° 3::ligador3::LC / CMBPn° 1::ligador1::HC::ligador2::CMBPn° 2,
 14) LC::ligador3::CMBPn° 3 / CMBPn° 1::ligador1::HC::ligador2::CMBPn° 2 y
 15) CMBPn° 1::ligador1::LC::ligador2::CMBPn° 2 / CMBPn° 3::ligador3::HC::ligador4::CMBPn° 4.

En los casos (5)-(15), los ligadores (mostrados como "ligador1", "ligador2", "ligador3" y "ligador4") puede ser iguales o diferentes o estar ausentes. Estos ligadores, si están presentes, son preferiblemente hidrófilos, resistentes a proteasa, no tóxicos, no inmunogénicos y flexibles. Preferiblemente, los ligadores no contienen sitios de glicosilación o secuencias que se sepa que producen aclaramiento hepático. Se prefiere una longitud de cero a quince aminoácidos. Los péptidos de unión a cMet (CMBP n° 1, n° 2, n° 3 y n° 4) podrían ser iguales o diferentes. Si las secuencias de aminoácidos codificadas son iguales, se prefiere que el ADN que codifica estas secuencias sea diferente.

Puesto que los anticuerpos son diméricos, cada proteína de fusión presentará dos copias de cada uno de los péptidos fusionados. En el caso (15), habrá ocho CMBP presentes y las células que presentan unión a cMet deben ser altamente ávidas. Es posible que se ayude a la penetración en el tumor mediante afinidad por cMet moderada en cada una de las CMBP en vez de afinidad máxima.

La proteína de fusión se produce en células eucariotas de modo que se glicosilarán las partes constantes del HC. Preferiblemente, las células son células de mamífero, tales como células CHO.

Se inyectan las proteínas de fusión en un paciente y se permite que pase tiempo para que se acumule la proteína de fusión en el tumor. Se inyecta un agente de aclaramiento de modo que se eliminará la proteína de fusión que no se ha inmovilizado en el tumor. En procedimientos de predireccionamiento previos, se ha usado el sitio de combinación de anticuerpo para seleccionar como diana el tumor y se ha usado biotina/avidina o biotina/estreptavidina para unir el agente radiactivo o tóxico al anticuerpo inmovilizado. La unión a biotina/avidina o estreptavidina es esencialmente irreversible. En este caso, se fusiona una diana-péptido de unión al anticuerpo que se elige para que se una a un agente radiactivo o tóxico. Dado que la proteína de fusión contiene 2, 4, 6 u 8 CMBP, la unión de la proteína de fusión al tumor es muy ávida. Puede administrarse un agente de aclaramiento que provocará que la proteína de fusión no inmovilizada en el tumor se elimine entre 2 y 48 horas desde la inyección de la proteína de fusión. Dado que el agente de aclaramiento es monomérico en el resto que se une al anticuerpo, los complejos de agente de aclaramiento y proteína de fusión inmovilizada no tendrán tiempos de vida muy largos. En el plazo de 4 a 48 horas desde la inyección del agente de aclaramiento, el anticuerpo inmovilizado habrá perdido cualquier agente de aclaramiento que se una al mismo. El principio activo es, preferiblemente, dimérico en el resto que se une a la proteína de fusión. El principio activo se inyecta entre 2 y ~48 horas desde la inyección del agente de aclaramiento.

Ejemplo 19: Unión de péptidos de unión a complejo cMet/avidina-HRP en células MDA-MB-231 (El polipéptido usado en este ejemplo no se reivindica.)

Se determinaron los requisitos de longitud de espaciador para la unión de un derivado biotinilado de un péptido de unión a cMet, SEQ ID NO:514, a células MDA-MB-231 que expresan cMet. Para decidir la longitud de espaciador que iba a colocarse entre péptido y biotina, se sintetizaron derivados sin espaciador, un único espaciador, J, y dos espaciadores, JJ. Estos tres derivados de péptido de unión a cMet diferentes de SEQ ID NO:514 y un péptido de control que no se une a cMet, se sometieron a prueba como complejos tetraméricos con neutravidina-HRP de su capacidad para unirse a células MB-231 que expresan cMet. Los tres complejos tetraméricos de péptidos de unión a cMet se unieron a las células MB231 en comparación con péptido de control; sin embargo, el péptido con el espaciador JJ mostró la mejor K_D (12,62 nM). Esto sugiere que la inclusión de dos espaciadores (JJ) entre el péptido de unión a cMet y la biotina es mejor que uno o ningún espaciador.

Cultivo celular: se obtuvieron células MDA-MB231 de ATCC y se hicieron crecer como cultivo en monocapa en su medio recomendado más 1 ml/l de pen/estrep (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se dividieron las células el día antes del ensayo, se añadieron 35000 células a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

Unión de péptido/neutravidina-HRP a células MDA-MB-231

Se prepararon complejos de péptido de control, y los derivados de SEQ ID NO:514 descritos anteriormente, con neutravidina-HRP, tal como se describió anteriormente y se sometieron a prueba para determinar su capacidad para unirse a células MDA-MB-231. Durante la preparación del complejo péptido/neutravidina-HRP, se usó un exceso de 7,5 veces de péptidos biotinilados con respecto a neutravidina-HRP para asegurarse de que se ocupen los cuatro sitios de unión a biotina en neutravidina. Después de la formación del complejo, se eliminó el exceso de péptidos biotinilados libres usando avidina-Sepharose de liberación suave para evitar cualquier competencia entre péptidos biotinilados libres y péptidos biotinilados complejados con neutravidina HRP. Se realizó el experimento a diversas concentraciones diferentes de péptido/neutravidina-HRP, desde 0,28 nM hasta 33,33 nM, para generar curvas de unión de saturación para derivados sin un espaciador J y con un único espaciador J (figura 14), y de 0,28 nM a

16,65 nM para generar una curva de unión de saturación para el derivado con el espaciador JJ (figura 14). Para trazar la curva de unión de saturación, se restó la unión de fondo del complejo de péptido de control/neutravidina-HRP de la unión de los derivados de SEQ ID NO:514 en el complejo con neutravidina-HRP para cada concentración sometida a prueba. Por tanto, la absorbancia en el eje Y de la figura 14 es la absorbancia diferencial (péptido de unión a cMet menos péptido de control) y no la absorbancia absoluta. El análisis de los datos de unión de saturación en la figura usando el software Graph Pad Prism (versión 3.0) produjo una K_D de 12,62 nM (+/-3,16) para el derivado tetramérico con el espaciador JJ, 155,4 nM (+/- 86,56) para el derivado tetramérico con el espaciador J y 123,8 nM (+/- 37,71) para el derivado tetramérico sin complejos peptídicos espaciadores. Estas constantes de unión son, tal como se esperaba, menores que las medidas mediante FP para el péptido monodentado relacionado de SEQ ID NO:514 (880 nM).

Resultados: Resulta evidente a partir de la figura 14 que el derivado con el espaciador JJ mostró una unión mucho mejor a cMet en células MDAMB-231 que cualquiera de los otros dos derivados, con una K_D de 12,62 nM después de restar la unión de péptido de control como unión de fondo ($n = 1$). Esto sugiere que puede requerirse una longitud de espaciador mínima determinada para ser capaz de alcanzar múltiples sitios de unión diferentes en células y por tanto lograr una unión multimérica. Esta longitud de espaciador mínima podría depender del espaciado entre diferentes moléculas diana en células. Como era el caso en el que la diana de unión era KDR, el ensayo con neutravidina-HRP con péptidos biotinilados identificados con presentación en fago fue útil para identificar péptidos capaces de unirse a una diana inmovilizada incluso cuando la afinidad de la secuencia de unión monomérica es demasiado baja para que un ensayo de tipo ELISA (con etapas de lavado después de la unión) funcione bien.

Tabla 6. Secuencias de péptido de unión a cMet

CLASE I

TN6:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO:001	571-C05,	GSWII CWWDNCGSSAP
SEQ ID NO:002	465-A06,	GSYYDCREFQCNKPAP
SEQ ID NO:003	465-D09,	GSSHL CNPEFCHFTAP
SEQ ID NO:004	569-H10,	GSMLMCELWWCRFLAP
SEQ ID NO:005	470-E11,	GSLIFCPYGECCMMYAP
SEQ ID NO:006	452-F01,	GSEYSCRTSRCIFSAP
SEQ ID NO:007	569-C03,	GSFILCWWTFCDTNAP
SEQ ID NO:008	574-H03,	GSSTICPGTACVDHAP
SEQ ID NO:009	567-C08,	GSLIICWWSWCDKQAP
SEQ ID NO:010	561-C08,	GSFNICPYQWCTLWAP

Motivo de consenso:

G-S-X₁-X₂-X₃-C-X₄-X₅-X₆-X₇-C-X₈-X₉-X₁₀-A-P-G-G-K;

donde

X₁ es F, L, S, W, Y o M;

X₂ es I, Y, H, T o N;

X₃ es I, L, D, M, F o S, preferiblemente I;

X₄ es P, R, W, N o E, preferiblemente W o P;

X₅ es W, Y, E, P, L, T o G;

X₆ es S, T, D, F, E, W, G o Q;

X₇ es F, W, N, Q, E, R o A;

X₈ es G, N, H, R, M, I, D, V o T;

5 X₉ es S, K, F, M, T, D o L; y X₁₀ es S, P, T, L, Y, N, H, Q o W.

CLASE II

TN8:

10

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO:011	573-F04,	AGGFACGPPWDICWMFGT
SEQ ID NO:012	570-E07,	AGAWNCEYPTFICEWQGA
SEQ ID NO:013	456-E04,	AGNWICNLSEMRCPKGT
SEQ ID NO:014	434-E12,	AGDGWCMAPPEICEWLGT
SEQ ID NO:015	489-A04,	AGLYLCDLSIMYCFQGT
SEQ ID NO:016	484-D08,	AGWWSCQWELNVCIWQGT
SEQ ID NO:017	482-D02,	AGYYHCIDDFPQCKWMGT
SEQ ID NO:018	437-A09,	AGWFECEFGFWGCNWLGT
SEQ ID NO:019	352-E04,	AGTVYCSWESSECWWVGT
SEQ ID NO:020	376-E05,	AGVWICRVWDDECFFQGT
SEQ ID NO:021	482-A12,	AGDHYCWEEWWFCWDSGT
SEQ ID NO:022	423-C11,	AGVLQCIGFEWFCDIWGT
SEQ ID NO:023	499-C09,	AGVIVCNLSMMYCLYPGT
SEQ ID NO:024	457-A09,	AGYPECKDNYHWCEWKGT
SEQ ID NO:025	573-E07,	AGWTWCDLSMMSCIFHGT
SEQ ID NO:026	465-F08,	AGVTNCNLSTMFCFLHGT
SEQ ID NO:027	465-E09,	AGTLSCSEYKSCQLQGT
SEQ ID NO:028	444-B08,	AGTIRCNLAMVMCMFEGT
SEQ ID NO:029	465-E11,	AGQYLCTQAALGCPEWGT
SEQ ID NO:030	465-D12,	AGQMWCAEKNSKCYQWGT
SEQ ID NO:031	470-A02,	AGQAVCEWGPFWCQMGT
SEQ ID NO:032	465-C01,	AGPYSCSHSHDCKLMGT
SEQ ID NO:033	448-H02,	AGPLFCFEWPSLCHWGGT
SEQ ID NO:034	465-D01,	AGNLPCHWNMSVCDHQGT
SEQ ID NO:035	571-C11,	AGMDFCEGFWFLCIGNAT
SEQ ID NO:036	465-B11,	AGLLGCWDMPMECTGEGT
SEQ ID NO:037	442-E08,	AGKYMCEGFWEFCEMWGT
SEQ ID NO:038	465-C11,	AGKTVQKQWESVCSGMGT
SEQ ID NO:039	465-F10,	AGKQWCVVWEETCDQLGT

SEQ ID NO:040 471-A11, AGIWFCNNEEKSCWAYGT
 SEQ ID NO:041 465-C07, AGHTICQHKALGCPANGT
 SEQ ID NO:042 465-D04, AGHFECPKHQYMCDMPGT
 SEQ ID NO:043 445-E04, AGGNWCSFYEEELCEWLGT
 SEQ ID NO:044 465-B06, AGGHWCLELKHLCPPYGT
 SEQ ID NO:045 470-C02, AGFWDCGWMMDCHMHGT
 SEQ ID NO:046 458-B05, ADAWMCEYFQWNCGDKGT
 SEQ ID NO:047 545-E08, GDGFLCRWENGWCEFWDP

Motivo de consenso:

A-G-X₁-X₂-X₃-C-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-C-X₁₀-X₁₁-X₁₂-G-T-G-G-G-K;

donde

X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente G, V, W, T, K, Q;

X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, Y, L, F, T;

X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, E, F, I, L, S;

X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, N, Q;

X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, L, E;

X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, S, Y;

X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, M, P;

X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente M, S, W;

X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente F, L, V;

X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, D, W;

X₁₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, F, M; y

X₁₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Q, W, L.

CLASE III

TN9 nº 1:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO:048	325-H05,	AGSIQCKGPPWFSCAMYGT
SEQ ID NO:049	330-F05,	AGYYGCKGPPTFECQWMGT
SEQ ID NO:050	333-F09,	AGQFKCAGPPSFACWMTGT
SEQ ID NO:051	336-G04,	AGWFQCKGPPSFECERHGT
SEQ ID NO:052	334-G06,	AGWTHCIGPPTFECIPMGT

SEQ ID NO:053 330-B07, AGSFACKGPPTFACVEFGT
 SEQ ID NO:054 330-C10, AGNYFCAGSPSFSCYFMGT
 SEQ ID NO:055 331-G04, AGSWHCAGPPSFECWEFGT
 SEQ ID NO:056 548-F06, AGWISCAGPPTFACWPGGT
 SEQ ID NO:057 538-F08, AGFVNCKGPPTFECILTGT
 SEQ ID NO:058 547-H07, AGDWICHGPPMFECEWVGT
 SEQ ID NO:059 323-A11, AGYTSCVGPPSFECTPYGT
 SEQ ID NO:060 333-H03, AGYFECKGPPTFECWLSGT
 SEQ ID NO:061 329-D02, AGHAWCSGPPRFECWPPGT
 SEQ ID NO:062 550-C09, AGHYWCAGPPTFICMGPGT
 SEQ ID NO:063 548-E08, AGETTCLGWPTFVCVDYGT
 SEQ ID NO:064 332-A05, AGHGTCRGWPTFECIYFGT
 SEQ ID NO:065 330-C01, AGDWHCQGPPAFMCWMIGT
 SEQ ID NO:066 545-A09, AGLPKCSGPPWFSCYYGGT
 SEQ ID NO:067 334-C08, AGGWECTGPPWFQCGYYGT
 SEQ ID NO:068 333-C05, AGDIVCTGHPYFECWSWGT
 SEQ ID NO:069 551-B02, AGTWHCAGPPWFCTCYMDGT
 SEQ ID NO:070 551-G12, AGSWECTGPPSFHCQWYGT
 SEQ ID NO:071 330-G09, AGHWICVGPPTFSCQWHGT
 SEQ ID NO:072 331-F01, AGEWWCHGPPEFLCYWTGT
 SEQ ID NO:073 274-B07, AGETVCYWLNGWFCVDDGT
 SEQ ID NO:074 335-D11, AGSIQCVGPPSFECTPYGT
 SEQ ID NO:075 336-D07, AGYSVCKGYPSFECAFFGT
 SEQ ID NO:076 332-C03, AGVNSCLGPPTFECYQMGT
 SEQ ID NO:077 331-D03, AGYWHCKGPPHFACEFHGT
 SEQ ID NO:078 331-G06, AGNWICTGPPSFGCWYHGT
 SEQ ID NO:079 552-G03, AGYWSCAGPPMFMCTWQGT
 SEQ ID NO:080 552-G11, AGYWDCKGPPHFFCEWHGT
 SEQ ID NO:081 550-G08, AGYFHCSGSPWFQCDYYGT
 SEQ ID NO:082 550-G12, AGWYNCSGENFWNCKWIGT
 SEQ ID NO:083 552-A01, AGWSDCLGPPQFTCVHWGT
 SEQ ID NO:084 548-C06, AGTMYCLGPPTFICQQYGT

SEQ ID NO:085 545-B12, AGSYWCSPPTFMCRYEGT
 SEQ ID NO:086 549-F06, AGSTDCRGHPTFECWGWGT
 SEQ ID NO:087 552-F01, AGSSPCKGWPTFECYFYGT
 SEQ ID NO:088 547-H12, AGSIAC TGWPYFSCIDLGT
 SEQ ID NO:089 550-F11, AGQFYCSGPPTFQCIMIGT
 SEQ ID NO:090 548-D08, AGPWKCTGPPTFSCIQFGT
 SEQ ID NO:091 549-D02, AGNYWCSPPSFICHAVGT
 SEQ ID NO:092 552-F02, AGMTLCAGPPTFECYEVGT
 SEQ ID NO:093 545-E04, AGETKCSGPPYFYCWMEGT
 SEQ ID NO:094 545-E05, AGETFCVGNPSFECWSWGT
 SEQ ID NO:095 547-H03, AGETFCSGWPTFECMQWGT
 SEQ ID NO:096 552-G09, AGEIFCVGPPTFTCMWTGT
 SEQ ID NO:097 550-A08, AGDFICQPPSFVCTNIGT
 SEQ ID NO:098 550-G07, AGAFFCSGPPTFMCSLYGT
 SEQ ID NO:099 551-A05, AGWGWCSGPPMFMCTEYGT
 SEQ ID NO:100 548-C10, GSEFECTGWPEFRCY EYAP
 SEQ ID NO:101 465-C10, GSILYCINRNDPQCPYTAP

Motivo de consenso:

G-X₁-X₂-X₃-C-X₄-G-X₅-P-X₆-F-X₇-C-X₈-X₉-X₁₀-G-T; donde:

- 5 X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, S, Y o W;
 X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, T o F;
 10 X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, Ho F;
 X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente A, K, S o T;
 X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente P o W;
 15 X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T o S;
 X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E o S;
 20 X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, Y o I;
 X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, Y, M o E; y
 25 X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Y.

CLASE IV

TN9 nº 2:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
------------	-------------	-----------

SEQ ID NO:102	605-G10,	SETRPTEAGDLICSGPPTFICTLYHTEPTE
SEQ ID NO:103	593-C01,	SETRPTQAVRSQCSGPPTFECWYFGTEPTE
SEQ ID NO:104	592-C01,	SETRPTEGGSWYCSGPPAFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:105	591-E01,	SETRPTVASRWHCNGPPTFECWRYGTEPTE
SEQ ID NO:106	590-E01,	SETRPTEAGTFHCSGPPTFECWSYGPKPTE
SEQ ID NO:107	589-B01,	SETRPTEAGSLWCMGPPWFCCVIYGTQPTTE
SEQ ID NO:108	607-A02,	SETRPTEAGILHCSGPPTFECWWNYTEPTE
SEQ ID NO:109	590-F01,	SETRPTESGRVHCPGPPWFRCARNGTEPTE
SEQ ID NO:110	589-C01,	SETRPTAAGRILCTGPPWFSCAMYGTEPTE
SEQ ID NO:111	606-B11,	SETRPTEAADWLCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:112	593-E01,	SETRPTQVGRWQCDGPPTFACRSYGTEPTE
SEQ ID NO:113	592-F12,	SETRPTEAGSTKCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:114	590-F07,	SETRPTVAGSWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:115	588-D02,	SETRPTEAGRNHCKGPPGFRCAMTDTEPTE
SEQ ID NO:116	607-H09,	SETRPTETDFVYCRGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:117	590-H01,	SETRPTSSGSRHCKGPPTFECWGYGTEPTE
SEQ ID NO:118	589-F01,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWYETSPTE
SEQ ID NO:119	608-F11,	SETRPTDAIRSYCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:120	606-D11,	SETRPTEAGSWNCSGPPAFECWWYGSEPTTE
SEQ ID NO:121	604-D04,	SETRPTEAGSWQCSGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:122	602-A11,	SETRPTEAGSWHCNGPPTFECWWYDMEPTE
SEQ ID NO:123	593-F02,	SETRPTEAGRVSLGPPPTFECWWFVPEPTE
SEQ ID NO:124	591-H05,	SETRPTDAGSWRCAGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:125	590-H06,	SETRPTEPVTWQCTGPPTFECWWLGTEPTE
SEQ ID NO:126	588-F10,	SETRPTDAVSTHCNGPPTFECYIYGTEPTE
SEQ ID NO:127	608-G03,	SETRPTVAESWYCVGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:128	604-D09,	SETRPTEAGSWNCSGPPTFECWSYQTEPTE
SEQ ID NO:129	602-A12,	SETRPTEAGSGHCNGPPTFKCWWYDMEPTE
SEQ ID NO:130	592-G11,	SETRPTDQDSWQCSGPPTFECWWYGTEPTE

SEQ ID NO:131	588-G01,	SETRPTESTQVQCAGPPSFACWMTGTEPTE
SEQ ID NO:132	606-E05,	SETRPTEVESWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:133	594-C07,	SETRPTEAGSFHCSPPTFECWLYWTDPTTE
SEQ ID NO:134	592-H01,	SETRPTEAGQFGCKGPPPFECWLMGRVPTE
SEQ ID NO:135	605-C05,	SETRPTDVTWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:136	594-E08,	SETRPTEADRWHCNCGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:137	593-B11,	SETRPTEAGSIQCVGPPWFSCRMVTEPTE
SEQ ID NO:138	590-C01,	SETRPTVSGSWQCVGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:139	612-G11,	SETRPTENGSWHCNCGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:140	612-E08,	SETRPTEAGSWHCSGPPIFECWWYDMEPTE
SEQ ID NO:141	612-A02,	SETRPTVDGGWHCNGPPTFECWMYGTEPTE
SEQ ID NO:142	611-G01,	SETRPTDAGTWNCTGPPSFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:143	610-G04,	SETRPTWDGKWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:144	610-E06,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWYYTEPTE
SEQ ID NO:145	610-C06,	SETRPTEAGNWLCNCGPPTFECWWYVTGPTE
SEQ ID NO:146	610-A04,	SETRPTEGGNWHCSGPPTFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:147	612-D02,	SETRPTEAGGWHCSGPPTFECWWFNMEPTE
SEQ ID NO:148	612-A12,	SETRPTEVISWHCSGPPTFECYRYGTEPTE
SEQ ID NO:149	611-D03,	SETRPTEVGSWHCNCGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:150	610-G10,	SETRPTLASTWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:151	610-A11,	SETRPTEAGGWYCKGPPTFECWWDGTEPTE
SEQ ID NO:152	612-H02,	SETRPTEAGGWFCNCGPPTFECWWYDTPTE
SEQ ID NO:153	612-B01,	SETRPTEAATWQCSGPPTFECWGYGTEPTE
SEQ ID NO:154	610-C12,	SETRPTEAGDYVCNCGPPTFECYLMDAEPTE
SEQ ID NO:155	610-B01,	SETRPTEAGGWYCSGPPSFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:156	612-H04,	SETRPTESSSWHCSGPPTFECWRFTEPTE
SEQ ID NO:157	612-B09,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYYAEPTE
SEQ ID NO:158	611-G07,	SETRPTLAGNWQCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:159	611-E10,	SETRPTEAGSWHCNCGPPTFECWQYGTEPTE
SEQ ID NO:160	610-H02,	SETRPTEAGSWECHGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:161	610-D03,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWYDAEPTE
SEQ ID NO:162	610-B03,	SETRPTEAGSWNCAGPPTFECWWYGTEPTE

SEQ ID NO:163	612-H05,	SETRPTEAGSFYCSGPPTFECWQYVPEPTE
SEQ ID NO:164	612-F05,	SETRPTEAGSWMCSGPPTFECWQYFTEPTE
SEQ ID NO:165	612-B10,	SETRPTEAGSLHCSGPPTFECWWWETEPTE
SEQ ID NO:166	611-E11,	SETRPTEEGVWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:167	610-F08,	SETRPTEAGRWNCSGPPTFECWWYSTEPTE
SEQ ID NO:168	610-D05,	SETRPTEAGSWRCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:169	610-B04,	SETRPTQAVSSYCSGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:170	612-B12,	SETRPTEAGRSYCSGPPTFECWWYATEPTE
SEQ ID NO:171	611-H01,	SETRPTVVAKVHCAGPPTFECWTYGTEPTE
SEQ ID NO:172	610-H05,	SETRPTEPGSWHCSGPPTFVCWWWGTEPTE
SEQ ID NO:173	610-F10,	SETRPTEAGRWHCSGPPTFECWWHDTEPTE
SEQ ID NO:174	612-H07,	SETRPTEAGSWQCTGPPTFECWGYVEEPTE
SEQ ID NO:175	612-G09,	SETRPTEAGSWQCGPPTFECWWYYTGTEPTE
SEQ ID NO:176	612-F08,	SETRPTEAGSWYCTGPPTFECWLYETYPTE
SEQ ID NO:177	611-H08,	SETRPTAAWSGSCSGPPSFECWNYGTEPTE
SEQ ID NO:178	610-E01,	SETRPTEAGSWQCSGPPTFACWWYGTEPTE
SEQ ID NO:179	610-B09,	SETRPTEAGILHCSGPPTFECWWEVMEPTE
SEQ ID NO:180	612-E07,	SETRPTEAGRVACSGPPTFECWSYDEEPTE
SEQ ID NO:181	612-C11,	SETRPTEAGNWCQGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:182	610-E04,	SETRPTLASNGYCNGPPTFECWHYGTEPTE
SEQ ID NO:183	610-B12,	SETRPTEAGSFHCSGPPTFECIWIYGSEPTE
SEQ ID NO:184	616-B11,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFACWWWDGTEPTE
SEQ ID NO:185	615-H08,	SETRPTQGDWNWCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:186	615-B11,	SETRPTEAGRWHCNGPPTFECWRYDYDPTE
SEQ ID NO:187	614-C07,	SETRPTEAYSWECTGPPMFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:188	613-H12,	SETRPTEVVDWHCSGPPQFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:189	613-F02,	SETRPTEAGSWNCSGPPTFECWWYGSEPTE
SEQ ID NO:190	613-D05,	SETRPTASGSWHCSGPPTFECWIFGTEPTE
SEQ ID NO:191	612-H12,	SETRPTEAGAWYCMGPPTFECWWYDRGPTE
SEQ ID NO:192	616-D05,	SETRPTEAGGLHCSGPPTFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:193	615-C01,	SETRPTVGGSWDCKGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:194	614-E09,	SETRPTEAGAWSCLGPPTFECWWYGTEPTE

SEQ ID NO:195	614-A03,	SETRPTEAGSLHCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:196	616-C02,	SETRPTAGRSWECSGPPTFECWVFGTEPTE
SEQ ID NO:197	615-C04,	SETRPTDNGSWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:198	614-C12,	SETRPTEAGSWQCKGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:199	615-C11,	SETRPTEVGNYKCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:200	614-H08,	SETRPTEAGSWHCVGPPTFECWGYVTEPTE
SEQ ID NO:201	614-E11,	SETRPTEAGSFVCKGPPTFECYWFGQDPTE
SEQ ID NO:202	616-E10,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYGPDTE
SEQ ID NO:203	615-D02,	SETRPTEAERWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:204	614-F04,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWFYVKEPTE
SEQ ID NO:205	614-D06,	SETRPTEAGSWDCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:206	614-B08,	SETRPTEPAGWECRGPPSFECWLWYGTEPTE
SEQ ID NO:207	613-H01,	SETRPTDAGPWNCTGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:208	613-E04,	SETRPTEARGWHCSGPPTFECWLWGTEPTE
SEQ ID NO:209	613-B08,	SETRPTEAGRWNCSGPPTFECWQYEMDPTE
SEQ ID NO:210	615-D04,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECFWYDTEPTE
SEQ ID NO:211	615-A05,	SETRPTESGSWHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:212	614-E04,	SETRPTEAGSWLCTGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:213	613-E06,	SETRPTEPSHWHCVGPPTFACWWYVTEPTE
SEQ ID NO:214	613-C05,	SETRPTEAGSWYCSGPPMFECYLFVTEPTE
SEQ ID NO:215	616-C07,	SETRPTEAVNWHCLGPPSFECWQFGTEPTE
SEQ ID NO:216	615-G02,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYGTDPTE
SEQ ID NO:217	615-E06,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWSFVSLPTE
SEQ ID NO:218	615-A08,	SETRPTEGSEWSCIGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:219	614-G01,	SETRPTEDGYWNCSGPPTFECWWHGTEPTE
SEQ ID NO:220	613-D01,	SETRPTEAGSWSCSGPPTFECWPYYTEPTE
SEQ ID NO:221	614-G02,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYWPEPTE
SEQ ID NO:222	614-E06,	SETRPTDDGRWSCAGPPTFECWRYGTEPTE
SEQ ID NO:223	620-E11,	SETRPTEGGSWSCGGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:224	620-A11,	SETRPTVTGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:225	618-F04,	SETRPTEASSWYCTGPPAFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:226	617-G06,	SETRPTEAGSWLCSGPPTFECWWYGTEPTE

SEQ ID NO:227	616-G06,	SETRPTESVRWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:228	620-F10,	SETRPTEAGRLVCSGPPTFMCRTYATDPTE
SEQ ID NO:229	619-G04,	SETRPTEAGSWECTGPPWFVCRQYAI EPTE
SEQ ID NO:230	618-F12,	SETRPTEAGYLYCSGPPTFECWWYDTPTE
SEQ ID NO:231	618-B06,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:232	617-E09,	SETRPTEAGNWHCLGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:233	616-F10,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:234	620-B11,	SETRPTESGGWYCSGPPAFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:235	619-G07,	SETRPTVAGAVSCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:236	619-E11,	SETRPTEAGRWYCSGPPTFECWWFLDPTE
SEQ ID NO:237	619-B12,	SETRPTEAGGWHCSGPPSFECWWFDTVPTE
SEQ ID NO:238	618-G11,	SETRPTGVGGWYCSGPPSFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:239	618-B11,	SETRPTQADYLHCSGPPTFECFWYGTEPTE
SEQ ID NO:240	617-F01,	SETRPTGDGNWHCNGPPTFECWRFGEPTTE
SEQ ID NO:241	617-B01,	SETRPTEASNYHCIGPPTFECFWYGTEPTE
SEQ ID NO:242	616-G12,	SETRPTEAGDWLCKGPPTFECWWQVTDPTTE
SEQ ID NO:243	620-G01,	SETRPTEAGSWHCNGPPTFECWWYSSDPTE
SEQ ID NO:244	620-C10,	SETRPTEDGGWRCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:245	619-G09,	SETRPTEAGRIECKGPPWFSCVIYGTEPTE
SEQ ID NO:246	619-F06,	SETRPTGGGSWNCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:247	618-C03,	SETRPTEAGSLYCSGPPTFECWWYITHPTE
SEQ ID NO:248	617-F02,	SETRPTEAGRWHCSGPPRFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:249	616-H01,	SETRPTEYGSWHCSGPPTFECWYHGTEPTE
SEQ ID NO:250	618-D01,	SETRPTEAGNWHCSGPPSFECWWYATEPTE
SEQ ID NO:251	617-F03,	SETRPTEQGSWHCKGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:252	616-H03,	SETRPTDAANYHCSPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:253	616-G02,	SETRPTEAGSWYCSGPPMFECWWLAEBEPTE
SEQ ID NO:254	620-G09,	SETRPTEAGGWYCSGPPAFECWWYATEPTE
SEQ ID NO:255	620-D12,	SETRPTEAGIWSCSGPPTFECWWYESSPTE
SEQ ID NO:256	619-A09,	SETRPTEEGLRVCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:257	618-D06,	SETRPTEAGSWLCFGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:258	617-H12,	SETRPTVAGSWDCSGPPTFECWWYGTEPTE

SEQ ID NO:259	616-H05,	SETRPTKADNWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:260	619-H10,	SETRPTEAGIVYCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:261	619-D03,	SETRPTEAGYWHCLGPPTFECWWYVKEPTE
SEQ ID NO:262	618-D12,	SETRPTEPGLLHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:263	620-E04,	SETRPTEASSWYCSGPPSFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:264	620-A05,	SETRPTEAGSWHCLGPPTFECWWYVKEPTE
SEQ ID NO:265	619-D04,	SETRPTEAGIILCKGPPWFSCDIYDTGPTE
SEQ ID NO:266	618-A11,	SETRPTAAGNWHCSGPPTFECWAYGTEPTE
SEQ ID NO:267	617-D07,	SETRPTVGGSWYCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:268	627-A10,	SETRPTEDGWLDCGPPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:269	626-H02,	SETRPTEDGNWHCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:270	626-F06,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWYYWPEPTE
SEQ ID NO:271	624-D02,	SETRPTEAGSLYCSGPPMFECWWYDWYPTE
SEQ ID NO:272	622-D09,	SETRPTEAGGWYCMGPPAFECWWYASEPTE
SEQ ID NO:273	621-F11,	SETRPTNAGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:274	621-B11,	SETRPTEASRWHCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:275	627-B03,	SETRPTEAGSFVCSGPPTFECWWYNTGPTE
SEQ ID NO:276	626-H03,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:277	626-F07,	SETRPTESDIWLCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:278	626-D02,	SETRPTDADPWHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:279	625-B03,	SETRPTEAGVVLCSGPPTFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:280	622-D10,	SETRPTEVGSVHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:281	621-G02,	SETRPTEAGRWLCSGPPTFECWEYDTEPTE
SEQ ID NO:282	621-E04,	SETRPTDAGWLQCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:283	621-B12,	SETRPTEASRRHCNGPPTFECWRYGTEPTE
SEQ ID NO:284	626-H04,	SETRPTEAGRWYCSGPPTFECWLFVEEPTE
SEQ ID NO:285	626-F11,	SETRPTAADSWQCSGPPTFECWSFGTEPTE
SEQ ID NO:286	626-D03,	SETRPTEAGSWHCGGPPTFECWMYVTEPTE
SEQ ID NO:287	626-A02,	SETRPTDDGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:288	623-E07,	SETRPTEAGYWHCLGPPTFECWWYDMEPTE
SEQ ID NO:289	622-G09,	SETRPTEAGILRCGPPTFECWYYETEPTE
SEQ ID NO:290	622-E05,	SETRPTEDVSVHCAGPPTFECWLYGTEPTE

SEQ ID NO:291	622-B12,	SETRPTEEGVFQCVGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:292	621-G07,	SETRPTEDGGFFCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:293	621-E07,	SETRPTEPGSWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:294	621-C01,	SETRPTEAGSWHCSGPPTFECWWYDRAPTE
SEQ ID NO:295	626-A05,	SETRPTEAGTWYCSGPPTFECWYYATEPTE
SEQ ID NO:296	623-G02,	SETRPTEAGSLYCSGPPAFECYWYGTVPTE
SEQ ID NO:297	622-H11,	SETRPTDPGVLHCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:298	622-C04,	SETRPTEAGTWYCLGPPTFECWSFWQDPTE
SEQ ID NO:299	621-G11,	SETRPTEAGRWGCSGPPTFECWWYVAEPTE
SEQ ID NO:300	621-C07,	SETRPTEAGIWHCAGPPTFICWLYETEPTE
SEQ ID NO:301	627-C03,	SETRPTEAGSWHCSGPPSFECWQYSTEPTE
SEQ ID NO:302	626-D12,	SETRPTEAGSWQCSGPPTFECWVYETEPTE
SEQ ID NO:303	626-A06,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYDVGPTTE
SEQ ID NO:304	623-H02,	SETRPTDEVSWEICRGPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:305	623-B05,	SETRPTEGGSWVCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:306	622-E10,	SETRPTEYGSWYCSGPPTFECWWLGTEPTE
SEQ ID NO:307	622-C06,	SETRPTEAGVWLCSGPPTFECWWYDTPTE
SEQ ID NO:308	621-H03,	SETRPTMAGSYYCSGPPTFECWVYGTEPTE
SEQ ID NO:309	621-E11,	SETRPTEAGYVQCYGPPSFVCHPMVPDPTE
SEQ ID NO:310	621-C08,	SETRPTEDGFVLCKGPPWFSCEMYGTEPTE
SEQ ID NO:311	627-C04,	SETRPTEAGGWNCSGPPTFECWWYVTEPTE
SEQ ID NO:312	626-A07,	SETRPTEDGSWECFGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:313	623-H08,	SETRPTDAVSIVCKGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:314	622-F05,	SETRPTEARSWHCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:315	627-A04,	SETRPTASVSWHCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:316	626-G05,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWYYDMDPTE
SEQ ID NO:317	623-H11,	SETRPTEAGSWLCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:318	622-F11,	SETRPTGDGSWYCSGPPTFECWWLGTEPTE
SEQ ID NO:319	621-F03,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYFLDPTE
SEQ ID NO:320	626-F01,	SETRPTEAGGWYCSGPPTFECWWFATEPTE
SEQ ID NO:321	621-F04,	SETRPTEAGDLDCGPTFICRIYGTEPTE
SEQ ID NO:322	630-F06,	SETRPTEAGSWQCVGPPTFECWSFGTEPTE

SEQ ID NO:323	630-A03,	SETRPTEADSWYCSGPPTFECWLFGEPTPE
SEQ ID NO:324	629-F10,	SETRPTQADSWYCSGPPTFECWWWGTEPTE
SEQ ID NO:325	629-D11,	SETRPTEAFSWDCSGPPTFECWWFGTEPTE
SEQ ID NO:326	629-B06,	SETRPTEAGSWQCSGPVPFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:327	628-H01,	SETRPTEAGNVQCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:328	628-F03,	SETRPTEAGSVVCSGPPTFECWAFVTEPTE
SEQ ID NO:329	627-G02,	SETRPTEDGTLHCSGPPTFACWWYGTEPTE
SEQ ID NO:330	629-E01,	SETRPTDAEVWVCNGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:331	628-H09,	SETRPTEDVTFHCSGPPTFECWLYGTEPTE
SEQ ID NO:332	628-A05,	SETRPTSDFDWHCKGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:333	627-G04,	SETRPTEADSWYCSGPPTFECWWYVPEPTE
SEQ ID NO:334	630-A05,	SETRPTDDGNWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:335	629-E03,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWRYDTEPTE
SEQ ID NO:336	629-C02,	SETRPTEAGPWSCSGPPTFECWWFDTEPTE
SEQ ID NO:337	628-H10,	SETRPTEAGMFLCSGPPAFECWWYDTEPTE
SEQ ID NO:338	628-F12,	SETRPTEAGSLYCSGPPTFECWLYDVEPTE
SEQ ID NO:339	627-D12,	SETRPTEAGQWNCSGPPTFECWWYDIEPTE
SEQ ID NO:340	630-G02,	SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWFETEPTE
SEQ ID NO:341	629-E06,	SETRPTEAGSFVCSGPPTFECWGYVTEPTE
SEQ ID NO:342	628-D07,	SETRPTQDGTWFCSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:343	627-E06,	SETRPTEGDSWHCAGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:344	629-E07,	SETRPTEAGSWSCSGPPTFECWSYGTEPTE
SEQ ID NO:345	629-C11,	SETRPTEAGRIQCSGPPTFECWWYDEEPTE
SEQ ID NO:346	629-A03,	SETRPTEAGTIVCKGPPWFSCIEIYETEPTE
SEQ ID NO:347	628-A12,	SETRPTEAGDWYCSGPPAFECWEYLGEPTE
SEQ ID NO:348	627-E08,	SETRPTEAGSWFCSGPPSFECWSYVTEPTE
SEQ ID NO:349	629-E08,	SETRPTEAGSWHCSGPPAFECWWYDNEPTE
SEQ ID NO:350	629-B02,	SETRPTEAGRWTCSGPPTFECWWYVSDPTE
SEQ ID NO:351	628-E06,	SETRPTEAGEWYCGGPPTFECWWFDTAPTE
SEQ ID NO:352	627-G09,	SETRPTEAGSWHCSGPPSFECWWFDTGTEPTE
SEQ ID NO:353	631-A11,	SETRPTEAGSFICSGPPTFECWWYGTEPTE
SEQ ID NO:354	630-C10,	SETRPTEDVRWYCSGPPTFECWWFGTEPTE

SEQ ID NO:355 628-B08, SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYVPEPTE
 SEQ ID NO:356 629-F03, SETRPTEAGNWLCSGPPAFECWWFVAEPTE
 SEQ ID NO:357 632-A09, SETRPTEAGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
 SEQ ID NO:358 632-G07, SETRPTEAGDWLCAGPPTFECWWWGTDPTTE
 SEQ ID NO:359 631-F12, SETRPTEAGSWHCVGPPTFECWWFDTEPTE
 SEQ ID NO:360 633-A02, SETRPTEAGEWSCSGPPTFECWWWDMEPTE
 SEQ ID NO:361 633-B06, SETRPITYVSWYCSGPPTFECWSYGTEPTE
 SEQ ID NO:362 632-D11, SETRPTEEDGSWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
 SEQ ID NO:363 631-D10, SETRPTEEDGTWYCSGPPTFECWWYGTEPTE
 SEQ ID NO:364 633-F09, SETRPTEEDTSWVCSGPPTFECWWYGTEPTE

Motivo de consenso nº 1:

G-X₁-X₂-X₃-C-X₄-G-P-P-X₅-F-X₆-C-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-P-T-E, donde:

X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S, R, I, D o N;

X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, L, F, V o I;

X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente H, Y, L, Q, N o V;

X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S, K o L;

X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T, S, A o W;

X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E o S;

X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W;

X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, S o L;

X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Y o F;

X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, G, V o E;

X₁₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T, P, M o S; y

X₁₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E o G.

Motivo nº 2:

T-X₁-X₂-X₃-X₄-X₅-X₆-C-X₇-G-P-P-X₈-F-X₉-C-X₁₀-X₁₁-X₁₂-G, donde:

X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, D o V;

X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente A, D, G, S o V;

X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente G, V, D o S;

X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S, N, R, T o G;

X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W;

X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente H o Q;

X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S, N o K;

X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T;

X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E;

X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W;

X₁₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W o S; y

X₁₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Y o F.

CLASE V

TN10:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO: 365	545-C02,	GSWRFCGGEYSFQVCQDVAP
SEQ ID NO: 366	546-E02,	GSHHTCLDGFAGWRCTEVAP
SEQ ID NO: 367	545-C11,	GSFAPCGWPSFAIDCIAEAP
SEQ ID NO: 368	549-G01,	GSTKVCHEKWNQLFCHNQAP
SEQ ID NO: 369	548-F07,	GSP EMCMMFPFLYP CNHHAP
SEQ ID NO: 370	551-H10,	GSFFPCWRIDRFGYCHANAP

Motivo de consenso:

S-X₁-X₂-X₃-C-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-C-X₁₂-X₁₃-X₁₄-A-P, donde

X₁ es uno de W, H, F, T o P;

X₂ es uno de R, H, A, K, E o F;

X₃ es uno de F, T, P, V o M;

X₄ es uno de F, L, H, M o W;

X₅ es uno de G, D, W, E, M o R;

X₆ es uno de E, G, P, K, F o I;

X₇ es uno de Y, F, S, W, P o D;

X₈ es uno de S, A, F, N o R;

X₉ es uno de F, G, A, Q o L;

X₁₀ es uno de Q, W, I, L, Y o G;

X₁₁ es uno de V, R, D, F, P o Y;

X₁₂ es uno de Q, T, I, H o N;

X₁₃ es uno de D, E, A, N o H; y

X₁₄ es uno de V, E, Q, H o N

CLASE VI

TN11 n° 1:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
------------	-------------	-----------

SEQ ID NO:371 443-H10, GSQQICDRKEYRFQACLSMAP
 SEQ ID NO:372 557-A12, GSTMSCWRWGRDAYSCNQMAP
 SEQ ID NO:373 465-A03, GSSQICAVYLDDTHNCERHAP
 SEQ ID NO:374 446-E12, GSSHNCNQMITPWQNCGRAP
 SEQ ID NO:375 445-E06, GSSARCDDELINDFHSCLVMAP
 SEQ ID NO:376 452-A03, GSRFHCWQGDLMQTYCMPMAP
 SEQ ID NO:377 465-C06, GSQNNCEYGSRGSSFCLAMAP
 SEQ ID NO:378 441-H01, GSMNMCDTTDEISPTCHPSAP
 SEQ ID NO:379 443-D04, GSMLGCLFEHQNKYDCYVLAP
 SEQ ID NO:380 445-G12, GSLYRCLGEASPTPPCAYEAP
 SEQ ID NO:381 442-E03, GSGMGCHQVNISTGDCAEDAP
 SEQ ID NO:382 453-A05, GSGDPCSPGPSINGHCSVMAP
 SEQ ID NO:383 445-E07, GSFWNCTTDLGAMSDCGFFAP
 SEQ ID NO:384 451-B12, GSFTACNKTSTTRQPCNPFYAP
 SEQ ID NO:385 465-B07, GSELCFYHHQGYEGCDVLAP
 SEQ ID NO:386 451-C06, GSDMNCTVLAQDQIFCFREAP
 SEQ ID NO:387 445-E11, GSAGWCYTMNYVDQLCTYMAP

Motivo de consenso:

S-X₁-X₂-X₃-C-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-C-X₁₃-X₁₄-X₁₅-A-P, donde

- 5 X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S, F, G, M o Q;
- X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente M, L, N o Q;
- X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente N, G, H, I o R;
- 10 X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, L, N, T o W;
- X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Q, T, R, V o Y;
- 15 X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente G, E, L, M o T;
- X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente A, D, H, I, L, N o S;
- X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Q, R, S, T o Y;
- 20 X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, G, I o P;
- X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T, F o Q;
- 25 X₁₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Q, F, H, P, S o Y;
- X₁₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, F, N, P o S;
- X₁₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente L, A, G, N o S;
- 30 X₁₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente V, P, R o Y; y
- X₁₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente M, D, E o L.

35 CLASE VII

TN11 nº 2

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO:388	593-G11,	SETRPTEAGMCACRGPPAFVCQWYGSEPT
SEQ ID NO:389	631-E12,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWSYVTEPT

CLASE VIII

5

TN12:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO:390	546-G02,	GDYDYCDFDLETYIPECHSYDP
SEQ ID NO:391	333-C03,	GDDFHCEFIDYQSEICYFNDP
SEQ ID NO:392	549-G05,	GDLLVCKFDDKFWTETCEWADP
SEQ ID NO:393	546-B01,	GDSYNCSWDSKTFEVTCLYADP
SEQ ID NO:394	551-D02,	GDASWCDENSPAAWFYCELWDP
SEQ ID NO:395	334-F05,	GDLLGCGYQEKGGGEYKCRFNDP
SEQ ID NO:396	330-G02,	GDPWWCFEKDSFIPFACWHHDP
SEQ ID NO:397	316-F08,	GDYYQCQFSKDMYSERCWPYDP
SEQ ID NO:398	332-H09,	GDNRFCSWVYNVDDWWCVDNDP
SEQ ID NO:399	545-H12,	GDYSECFEPDSFEVKCYDRDP
SEQ ID NO:400	548-G05,	GDYRMCQISDMWGNIECSSDDP
SEQ ID NO:401	547-C09,	GDPDECQLNRETFEVWCPWHDP
SEQ ID NO:402	545-F04,	GDHRKCEISAKTHEVTCTYDNDP
SEQ ID NO:403	552-F06,	GDHLTCEFRDDGWKEHCWWSDP
SEQ ID NO:404	531-E11,	GDASMCYDGLALRWDQCWPHDP

Motivo de consenso:

10

D-X₁-X₂-X₃-C-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-X₁₃-C-X₁₄-X₁₅-X₁₆-D-P, dondeX₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Y, A, H, L o P;

15

X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente L, R, S, D o Y;X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, M o W;X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, Q, D, F o S;

20

X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente F, I, W o E;X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, S o N;

25

X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, S o L;X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, K o E;X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T, F o G;

30

X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente F, W, Y o G;

X₁₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, S o W;

X₁₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E, V, F o Y;

5 X₁₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T, E, K o V;

X₁₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W o E;

X₁₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente D, W, F, P o S; y

10

X₁₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente N, I o A.

CLASE IX

15 TN9 nº 3:

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO: 405	606-B08,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFQCWCYEVEPTE

SEQ ID NO:406	602-G12,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:407	603-E09,	SETRPTGESDCHCSGPPTFECYCYGTPTTE
SEQ ID NO:408	606-C12,	SETRPTESGNICYCSGPPWFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:409	603-H03,	SETRPTEAGACRCSGPPTFECYCYDMPTE
SEQ ID NO:410	604-G01,	SETRPTEAGSCYCSGPPRFECWCYETPTTE
SEQ ID NO:411	602-G04,	SETRPTEAGSCHCSGPPSFECWCFGPTTE
SEQ ID NO:412	611-G11,	SETRPTVSVSCSCGGPPTFECWCFGPTTE
SEQ ID NO:413	611-F02,	SETRPTEAGSCHCNGPPTFECFCFGPTTE
SEQ ID NO:414	610-G02,	SETRPTEAGSCYCGGPPSFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:415	614-E08,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCYGSNPTE
SEQ ID NO:416	615-A01,	SETRPTEAGSCHCSGPPAFECWCYRAEPTTE
SEQ ID NO:417	617-H02,	SETRPTEAGSCDCSGPPTFECWCFGPTTE
SEQ ID NO:418	616-F12,	SETRPTEAGKCHCGGPPSFECWCYATEPTTE
SEQ ID NO:419	620-G06,	SETRPTEAGKCHCSGPPTFECTCYHTDPTTE
SEQ ID NO:420	627-B04,	SETRPTEAGFCQCSGPPAFECWCYDPTTE
SEQ ID NO:421	627-B06,	SETRPTEAVSCECKGPPTFECWCFGPTTE
SEQ ID NO:422	626-H05,	SETRPTEAGDCHCSGPPTFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:423	626-D11,	SETRPTEAGACDCIGPPTFECWCYDTPTE
SEQ ID NO:424	626-E05,	SETRPTEAGNCLCSGPPTFECACYHSEPTTE
SEQ ID NO:425	621-D01,	SETRPTEAGSCHCSGPPTFQCWCYSTPTTE
SEQ ID NO:426	622-A10,	SETRPTEAGICHCSGPPTFECWCYATEPTTE
SEQ ID NO:427	630-D09,	SETRPTEEGSCHCSGPPTFECWCFGPTTE
SEQ ID NO:428	628-D01,	SETRPTEAGICNCSGPPTFECWCYSMPTE
SEQ ID NO:429	628-F11,	SETRPTQGGNCHCSGPPTFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:430	628-D04,	SETRPTEAGSCNCSGPPTFECYCYTLDPTTE
SEQ ID NO:431	630-G01,	SETRPTDNGSCQCSGPPTFECWCFGPTTE
SEQ ID NO:432	627-G06,	SETRPTESGSCHCSGPPTFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:433	630-G05,	SETRPTEAGSCNCSGPPSFECWCYVPTTE
SEQ ID NO:434	630-C03,	SETRPTEGGSCYCGGPPTFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:435	627-G07,	SETRPTEAGRCHCSGPPTFECWCYVQPTTE
SEQ ID NO:436	630-H10,	SETRPTESGSCLCSGPPQFECWCYGTPTTE
SEQ ID NO:437	628-B01,	SETRPTETDSCHCIGPPTFECWCYGTPTTE

SEQ ID NO:438 630-F01, SETRPTEAGFCRCSGPPTFECWCYDTEPTE
 SEQ ID NO:439 629-D01, SETRPTEHGSCNCGPPTFECWCYGTPEPTE
 SEQ ID NO:440 633-G02, SETRPTEALGGCLCSGPPTFECWCYGTPEPTE
 SEQ ID NO:441 631-F07, SETRPTEGGSCCECSGPPTFECWCYGTPEPTE
 SEQ ID NO:442 633-G08, SETRPTEEGSCHCSGPPAFECWCYGTPEPTE
 SEQ ID NO:443 632-H07, SETRPTEAGTCYCSGPPTFECWCYGTPEPTE
 SEQ ID NO:444 631-D03, SETRPTEEDGSCHCSGPPRFECWCYGTPEPTE
 SEQ ID NO:445 633-G12, SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCYSTEPTE
 SEQ ID NO:446 633-H03, SETRPTEAGSCYCSGPPTFECWCYAEPEPTE
 SEQ ID NO:447 632-F05, SETRPTEAGSCHCSGPPTFECWCFEPEPTE

Motivo13-1 G-X₁-C-X₂-C-X₃-G-P-P-X₄-F-X₅-C-X₆-C-X₇-X₈-X₉-X₁₀-P, donde

- 5 X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S;
 X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente H, Y o N;
 X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S o G;
 10 X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T;
 X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E;
 15 X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W;
 X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Y;
 X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente G, D, A, E o S;
 20 X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T o S; y
 X₁₀ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E o D.

25 Motivo13-2 es T-X₁-X₂-X₃-X₄-C-X₅-C-X₆-G-P-P-X₇-F-E-C-X₈-C-X₉-G donde:

- X₁ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente E;
 X₂ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente A, S, E o G;
 30 X₃ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente G;
 X₄ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S;
 35 X₅ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente H;
 X₆ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente S;
 X₇ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente T;
 40 X₈ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente W, Y o F; y X₉ es cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Y o F.

CLASE X

45 SEQ ID NO: Aislamiento Secuencia

SEQ ID NO:448 606-E11, SEYPTWVSKEFHECAGELVAMQGGSGTE

CLASE XI

Lineal nº 1:

5

SEQ ID NO:	Aislamiento	Secuencia
SEQ ID NO:449	525-A07,	AQQASRFTFTDGDSYWWFEDF
SEQ ID NO:450	528-F05,	AQIQGIQKTEQGEFYWFNWFP
SEQ ID NO:451	524-E09,	AQREVEEPYWYLDLSSWRMHE
SEQ ID NO:452	96-H12 ,	AQRPEAHYKLAMSYPIIPRTKT
SEQ ID NO:453	118-A08,	AQRWSSPGMSQS FVLEWKWNDN
SEQ ID NO:454	94-E08 ,	AQYDTWVFQFIHEVPGELVAMQ
SEQ ID NO:455	119-F06,	AQMYQTPDGVIGKFVDWMFN
SEQ ID NO:456	95-A11 ,	AQVGSPMLPSWFSFEANWSS
SEQ ID NO:457	94-H04 ,	AQNAVVPPLWSIYWDYGREG
SEQ ID NO:458	94-F07 ,	AQPYELQDADMLLVALLSTG
SEQ ID NO:459	103-G08,	AQVGTAEAIMFSDVEDTG VHKF
SEQ ID NO:460	118-C07,	AQFPLEFDVPNFSYHWLVSFNP
SEQ ID NO:461	104-C09,	AQDLKPWTAGWEPPWLWTD RGP
SEQ ID NO:462	117-F08,	AQHGYGQMMVLHIQYDMGEFIP
SEQ ID NO:463	76-D09 ,	AQSPYIFPIDDSGRQIFVIQWG
SEQ ID NO:464	93-C08 ,	AQVPDWLSAVVIEKLEYGMMV
SEQ ID NO:465	92-B05 ,	AQFDRYWHFAWMDVSFSSGQSG
SEQ ID NO:466	116-H02,	AQKETWEFFDIVYSGGWKFNSP
SEQ ID NO:467	02-B08 ,	AQHSVQRQMDVWMPVQFMAGFT
SEQ ID NO:468	117-F03,	AQEWQTWTWNMIEVISENKTP

SEQ ID NO:469 127-A07, AQQFELWVDHTRNFFIAISP
 SEQ ID NO:470 94-B08 , AQAYEWWADESIFNHGYWGHQ
 SEQ ID NO:471 115-G02, AQDPGFSKHSMMGHGYPSKMNWG
 SEQ ID NO:472 130-E10, AQEWEREYFVDGFWGSWFGIPH
 SEQ ID NO:473 136-D01, AQMGHHWDVQWDYKLFHVARGD
 SEQ ID NO:474 15-D02 , AQELFQILEKQMWSDFMEWATP
 SEQ ID NO:475 79-B02 , AQHWDYDSGSDFWFPVFLEHH
 SEQ ID NO:476 94-A06 , AQHGYSPLKQYQMSHVEFWTY
 SEQ ID NO:477 94-G02 , AQFSGLVMYGRTHEVQWTFGSM
 SEQ ID NO:478 75-B12 , AQAEWVITSEEFYWKMADFGPP
 SEQ ID NO:479 117-F04, AQWPHDGLVHWGEVIMLRF
 SEQ ID NO:480 151-B08, AQWNQWDEFMWFLNPPPIGLMW
 SEQ ID NO:481 117-E09, AQDNTADQMENGHVLAMYMV
 SEQ ID NO:482 93-B10 , AQSDHDHAHWGVKHWPFRRYQ
 SEQ ID NO:483 98-F05 , AQLFQYLWHDDPQGAFFQLSMW
 SEQ ID NO:484 118-B12, AQHVVTLTTLIQMPFAFNFEPRM
 SEQ ID NO:485 27-D10 , AQVGESLDDGWTFFSKWFDFD
 SEQ ID NO:486 122-D07, AQFMYEKEHYVMSISLPLWYF
 SEQ ID NO:487 149-E06, AQHMDPAEWDWFIRIYSPVNP
 SEQ ID NO:488 166-H04, AQMWHRVHDPGYTFEVTWLWDN
 SEQ ID NO:489 96-D06 , AQWNWDMGFMWTTDSAQVQPSM
 SEQ ID NO:490 103-C04, AQKTWFLEADLFQMFQEVWQF
 SEQ ID NO:491 527-E08, AQWGAVDNDWYDWEMEQIWMFE
 SEQ ID NO:492 524-H02, AQVEDMATVHFKNPATHEVIW
 SEQ ID NO:493 523-A04, AQRDYLFYWNDSYQPWQVFVG
 SEQ ID NO:494 524-D07, AQQWMFQIHQSMAPYEWIDSY
 SEQ ID NO:495 522-H03, AQGIAWQLEWSYMPQSPPSFDR
 SEQ ID NO:496 527-A10, AQGGRYPFYDTDWFKWEMYVL

CLASE XII

Lineal nº 2:

5

SEQ ID NO: Aislamiento Secuencia

SEQ ID NO:497 594-F01, SEEDTWLFWQIIIEVPVQVLMQGGSGTE
 SEQ ID NO:498 592-E11, SEYDTLLFQRTGEVVGKLGSMQGGSGTE
 SEQ ID NO:499 591-G09, SEYDTWVFQFMLEVPGSWMARLGGSGTE
 SEQ ID NO:500 601-G11, SEYDTWIFQFYREVPGVPGAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:501 592-G01, SEVDTGVQLLTHEGPGELVAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:502 591-H01, SESDTWVFQLIHEVPASVVAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:503 592-G05, SEYDTWVFQFRHGVKAQLVAMRGGSGTE
 SEQ ID NO:504 606-D12, SEYDSRVFQYAPEVAGQVEAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:505 592-B01, SEDESRVVQFQHEVSGELVAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:506 591-A06, SEQDTFVFMYNGEVSGDMVAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:507 588-H01, SEYDTWVFQFRRQVPGVLETMLGGSGTE
 SEQ ID NO:508 589-A01, SEQETLVFAVIDGDPGELVAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:509 619-F10, SEYDTWVFQFIHVARGEMEGTLGGSGTE
 SEQ ID NO:510 592-B01, SEDESRVVQFQHEVSGELVAMQGGSGTE
 SEQ ID NO:511 591-A06, SEQDTFVFMYNGEVSGDMVAMQGGSGTE

Tabla 7.

CLASE I					
SEQ ID NO:	Aislamiento	ELISA de proteínas	ELISA de células completas	HGF 100ng/mL	HGF 500ng/mL
SEQ ID NO:001	571-C05	4.9	1.30	102%	74%
SEQ ID NO:002	465-A06	4.4	1.33	56%	32%
SEQ ID NO:003	465-D09	3.2	1.30	90%	70%
SEQ ID NO:004	569-H10	3.4	1.27	98%	83%
SEQ ID NO:005	470-E11	3.5	1.33	55%	127%
SEQ ID NO:006	452-F01	3.2	1.33	117%	110%
SEQ ID NO:007	569-C03	3.4	1.30	95%	89%
SEQ ID NO:008	574-H03	3.2	1.27	88%	18%
SEQ ID NO:009	567-C08	3.8	1.27	85%	94%
SEQ ID NO:010	561-C08	3.0	1.37	92%	96%
CLASE II					
SEQ ID NO:	Aislamiento	ELISA de proteínas	ELISA de células completas	HGF 100ng/mL	HGF 500ng/mL
SEQ ID NO:011	573-F04	5.6	1.30	76%	71%
SEQ ID NO:012	570-E07	4.5	1.27	81%	71%
SEQ ID NO:013	456-E04	3.9	1.40	82%	81%

SEQ ID NO:014	434-E12	4.8	1.33	117%	41%
SEQ ID NO:015	489-A04	4.3	1.33	30%	13%
SEQ ID NO:016	484-D08	4.1	1.33	105%	90%
SEQ ID NO:017	482-D02	3.9	1.37	66%	44%
SEQ ID NO:018	437-A09	3.9	1.13	89%	78%
SEQ ID NO:019	352-E04	3.9	1.37	88%	74%
SEQ ID NO:020	376-E05	3.7	1.37	122%	121%
SEQ ID NO:021	482-A12	3.5	1.37	98%	79%
SEQ ID NO:022	423-C11	3.4	1.40	132%	75%
SEQ ID NO:023	499-C09	3.2	1.33	91%	70%
SEQ ID NO:024	457-A09	14.5	1.30	27%	67%
SEQ ID NO:025	573-E07	3.2	1.37	77%	82%
SEQ ID NO:026	465-F08	3.8	1.30	68%	116%
SEQ ID NO:027	465-E09	3.6	1.30	60%	77%
SEQ ID NO:028	444-B08	3.6	1.43	111%	93%
SEQ ID NO:029	465-E11	4.3	1.23	33%	124%
SEQ ID NO:030	465-D12	3.2	1.27	34%	0%
SEQ ID NO:031	470-A02	3.2	1.30	78%	62%
SEQ ID NO:032	465-C01	3.2	1.27	267%	23%
SEQ ID NO:033	448-H02	3.8	1.43	113%	92%
SEQ ID NO:034	465-D01	3.3	1.30	235%	134%
SEQ ID NO:035	571-C11	3.5	1.23	107%	72%
SEQ ID NO:036	465-B11	3.6	1.27	97%	89%
SEQ ID NO:037	442-E08	4.1	1.43	81%	75%
SEQ ID NO:038	465-C11	3.1	1.30	41%	4%
SEQ ID NO:039	465-F10	3.7	1.33	61%	42%
SEQ ID NO:040	471-A11	3.0	1.37	85%	80%
SEQ ID NO:041	465-C07	3.1	1.27	102%	138%
SEQ ID NO:042	465-D04	3.1	1.23	77%	31%
SEQ ID NO:043	445-E04	4.2	1.37	127%	102%
SEQ ID NO:044	465-B06	4.1	1.23	89%	57%
SEQ ID NO:045	470-C02	3.9	1.33	340%	227%
SEQ ID NO:046	458-B05	4.5	1.33	201%	247%
SEQ ID NO:047	545-E08	4.7	1.30	81%	57%

CLASE III

SEQ ID NO:	Aislamiento	ELISA de proteína	ELISA de células completas	HGF 100ng/mL	HGF 500ng/mL
SEQ ID NO:048	325-H05	15.9	1.47	41%	32%
SEQ ID NO:049	330-F05	13.8	1.33	51%	27%
SEQ ID NO:050	333-F09	14.8	1.43	52%	32%
SEQ ID NO:051	336-G04	5.4	1.33	46%	23%
SEQ ID NO:052	334-G06	8.0	1.30	56%	43%

ES 2 692 166 T3

SEQ ID NO:053	330-B07	18.1	1.27	58%	40%
SEQ ID NO:054	330-C10	13.4	1.33	48%	25%
SEQ ID NO:055	331-G04	18.3	1.47	56%	36%
SEQ ID NO:056	548-F06	14.3	1.23	76%	18%
SEQ ID NO:057	538-F08	12.3	1.23	55%	43%
SEQ ID NO:058	547-H07	15.9	1.17	60%	45%
SEQ ID NO:059	323-A11	21.2	1.43	41%	18%
SEQ ID NO:060	333-H03	8.1	1.43	55%	37%
SEQ ID NO:061	329-D02	3.2	1.27	53%	31%
SEQ ID NO:062	550-C09	10.2	1.40	25%	25%
SEQ ID NO:063	548-E08	5.3	1.27	102%	50%
SEQ ID NO:064	332-A05	6.0	1.40	40%	21%
SEQ ID NO:065	330-C01	4.7	1.30	58%	43%
SEQ ID NO:066	545-A09	13.5	1.30	44%	22%
SEQ ID NO:067	334-C08	8.0	1.47	70%	57%
SEQ ID NO:068	333-C05	6.3	1.33	83%	66%
SEQ ID NO:069	551-B02	9.0	1.30	69%	43%
SEQ ID NO:070	551-G12	3.9	1.37	88%	46%
SEQ ID NO:071	330-G09	13.5	1.40	42%	26%
SEQ ID NO:072	331-F01	12.6	1.47	77%	73%
SEQ ID NO:073	274-B07	7.8	1.10	342%	296%
SEQ ID NO:074	335-D11	6.7	1.37	56%	37%
SEQ ID NO:075	336-D07	5.8	1.33	44%	37%
SEQ ID NO:076	332-C03	5.7	1.20	37%	95%
SEQ ID NO:077	331-D03	5.5	1.40	64%	55%
SEQ ID NO:078	331-G06	4.7	1.40	59%	51%
SEQ ID NO:079	552-G03	10.7	1.27	101%	83%
SEQ ID NO:080	552-G11	7.4	1.23	55%	41%
SEQ ID NO:081	550-G08	9.1	1.40	79%	58%
SEQ ID NO:082	550-G12	14.3	1.43	61%	79%
SEQ ID NO:083	552-A01	3.9	1.33	76%	81%
SEQ ID NO:084	548-C06	13.0	1.23	94%	77%
SEQ ID NO:085	545-B12	17.1	1.27	51%	42%
SEQ ID NO:086	549-F06	5.2	1.30	96%	40%
SEQ ID NO:087	552-F01	4.8	1.30	56%	37%
SEQ ID NO:088	547-H12	5.6	1.10	92%	81%
SEQ ID NO:089	550-F11	12.4	1.23	58%	23%
SEQ ID NO:090	548-D08	19.5	1.23	97%	62%
SEQ ID NO:091	549-D02	8.9	1.27	47%	36%
SEQ ID NO:092	552-F02	12.3	1.23	60%	40%
SEQ ID NO:093	545-E04	16.3	1.23	48%	17%
SEQ ID NO:094	545-E05	10.3	1.27	70%	32%

SEQ ID NO:095	547-H03	16.2	1.23	109%	53%
SEQ ID NO:096	552-G09	9.7	1.27	98%	68%
SEQ ID NO:097	550-A08	8.4	1.27	52%	51%
SEQ ID NO:098	550-G07	6.2	1.27	63%	36%
SEQ ID NO:099	551-A05	4.0	1.30	68%	42%
SEQ ID NO:100	548-C10	8.4	1.20	69%	57%
SEQ ID NO:101	465-C10	3.0	1.27	95%	71%

CLASE V

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>ELISA de</u> <u>proteína</u>	<u>ELISA de</u> <u>células</u> <u>completas</u>	<u>HGF</u> <u>100ng/mL</u>	<u>HGF</u> <u>500ng/mL</u>
SEQ ID NO:365	545-C02	26.3	1.33	54%	31%
SEQ ID NO:366	546-E02	10.4	1.33	74%	54%
SEQ ID NO:367	545-C11	7.7	1.30	77%	50%
SEQ ID NO:368	549-G01	7.0	1.27	62%	18%
SEQ ID NO:369	548-F07	27.5	2.43	54%	37%
SEQ ID NO:370	551-H10	13.3	1.87	88%	49%

CLASE VI

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>ELISA de</u> <u>proteína</u>	<u>ELISA de</u> <u>células</u> <u>completas</u>	<u>HGF</u> <u>100ng/mL</u>	<u>HGF</u> <u>500ng/mL</u>
SEQ ID NO:371	443-H10	3.4	1.40	124%	143%
SEQ ID NO:372	557-A12	4.6	1.37	87%	62%
SEQ ID NO:373	465-A03	4.0	1.30	33%	17%
SEQ ID NO:374	446-E12	3.3	1.37	73%	83%
SEQ ID NO:375	445-E06	4.3	1.33	83%	73%
SEQ ID NO:376	452-A03	3.0	1.30	140%	112%
SEQ ID NO:377	465-C06	6.4	1.23	184%	104%
SEQ ID NO:378	441-H01	3.6	1.40	91%	69%
SEQ ID NO:379	443-D04	3.2	1.43	69%	73%
SEQ ID NO:380	445-G12	4.0	1.37	85%	52%
SEQ ID NO:381	442-E03	3.9	1.43	130%	81%
SEQ ID NO:382	453-A05	4.5	1.33	51%	28%
SEQ ID NO:383	445-E07	3.1	1.37	82%	64%
SEQ ID NO:384	451-B12	3.1	1.37	61%	27%
SEQ ID NO:385	465-B07	4.8	1.27	111%	79%
SEQ ID NO:386	451-C06	3.0	1.37	108%	86%
SEQ ID NO:387	445-E11	3.7	1.43	69%	79%

CLASE VII

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>ELISA de</u> <u>proteína</u>	<u>ELISA de</u> <u>células</u> <u>completas</u>	<u>HGF</u> <u>100ng/mL</u>	<u>HGF</u> <u>500ng/mL</u>
SEQ ID NO:390	546-G02	16.1	1.27	32%	19%

SEQ ID NO:391	333-C03	12.4	1.37	52%	43%
SEQ ID NO:392	549-G05	23.7	1.47	28%	21%
SEQ ID NO:393	546-B01	8.4	1.20	95%	77%
SEQ ID NO:394	551-D02	13.4	1.37	91%	70%
SEQ ID NO:395	334-F05	13.5	1.40	58%	29%
SEQ ID NO:396	330-G02	7.4	1.30	37%	31%
SEQ ID NO:397	316-F08	7.0	1.30	72%	38%
SEQ ID NO:398	332-H09	6.2	1.30	50%	43%
SEQ ID NO:399	545-H12	11.3	1.30	74%	60%
SEQ ID NO:400	548-G05	6.1	1.30	110%	47%
SEQ ID NO:401	547-C09	4.3	1.23	50%	32%
SEQ ID NO:402	545-F04	5.2	1.17	143%	114%
SEQ ID NO:403	552-F06	11.1	1.23	82%	32%
SEQ ID NO:404	531-E11	3.4	1.30	61%	33%

CLASE XI

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>ELISA de</u> <u>proteína</u>	<u>ELISA de</u> <u>células</u> <u>completas</u>	<u>HGF</u> <u>100ng/mL</u>	<u>HGF</u> <u>500ng/mL</u>
SEQ ID NO:449	525-A07	7.0	1.17	93%	88%
SEQ ID NO:450	528-F05	4.3	1.10	84%	81%
SEQ ID NO:451	524-E09	8.2	1.33	100%	93%
SEQ ID NO:452	96-H12	35.3	1.37	88%	64%
SEQ ID NO:453	118-A08	11.3	1.30	85%	74%
SEQ ID NO:454	94-E08	8.9	1.23	102%	74%
SEQ ID NO:455	119-F06	8.0	1.33	4%	27%
SEQ ID NO:456	95-A11	7.0	1.30	109%	108%
SEQ ID NO:457	94-H04	7.0	1.37	150%	101%
SEQ ID NO:458	94-F07	6.1	1.20	106%	104%
SEQ ID NO:459	103-G08	5.7	1.33	140%	95%
SEQ ID NO:460	118-C07	5.6	1.27	100%	84%
SEQ ID NO:461	104-C09	5.0	1.30	64%	50%
SEQ ID NO:462	117-F08	4.5	1.27	102%	270%
SEQ ID NO:463	76-D09	4.4	1.23	79%	87%
SEQ ID NO:464	93-C08	4.4	1.37	101%	96%
SEQ ID NO:465	92-B05	4.3	1.20	94%	94%
SEQ ID NO:466	116-H02	4.0	1.23	84%	72%
SEQ ID NO:467	02-B08	3.9	1.30	84%	96%
SEQ ID NO:468	117-F03	3.8	1.40	104%	93%
SEQ ID NO:469	127-A07	3.8	1.20	101%	107%
SEQ ID NO:470	94-B08	3.8	1.20	111%	121%
SEQ ID NO:471	115-G02	3.7	1.27	59%	0%
SEQ ID NO:472	130-E10	3.7	1.80	100%	92%
SEQ ID NO:473	136-D01	3.7	1.23	85%	149%

SEQ ID NO:474	15-D02	3.6	1.23	97%	118%
SEQ ID NO:475	79-B02	3.5	1.30	102%	86%
SEQ ID NO:476	94-A06	3.5	1.17	84%	96%
SEQ ID NO:477	94-G02	3.5	1.30	108%	76%
SEQ ID NO:478	75-B12	3.4	1.23	95%	108%
SEQ ID NO:479	117-F04	3.3	1.37	93%	91%
SEQ ID NO:480	151-B08	3.3	1.23	102%	368%
SEQ ID NO:481	117-E09	3.3	1.37	109%	102%
SEQ ID NO:482	93-B10	3.1	1.20	0%	0%
SEQ ID NO:483	98-F05	3.1	1.23	88%	57%
SEQ ID NO:484	118-B12	3.1	1.30	98%	112%
SEQ ID NO:485	27-D10	3.0	1.17	111%	131%
SEQ ID NO:486	122-D07	3.0	1.63	102%	92%
SEQ ID NO:487	149-E06	3.0	1.80	80%	86%
SEQ ID NO:488	166-H04	3.0	1.27	77%	85%
SEQ ID NO:489	96-D06	3.0	1.37	154%	151%
SEQ ID NO:490	103-C04	3.0	1.40	73%	86%
SEQ ID NO:491	527-E08	3.2	1.23	98%	95%
SEQ ID NO:492	524-H02	3.2	1.53	26%	25%
SEQ ID NO:493	523-A04	5.5	1.30	133%	143%
SEQ ID NO:494	524-D07	3.9	1.23	105%	104%
SEQ ID NO:495	522-H03	4.5	1.17	107%	94%
SEQ ID NO:496	527-A10	3.8	1.30	84%	78%

Nota: Se midieron las ELISA de proteína como veces con respecto al fondo (cMet-Fc frente a TRAIL-Fc)

Se midieron las ELISA de célula completa como veces con respecto al fondo (células 3T3 que expresan cMet humano frente a células 3T3 sin expresión)

5 ELISA de competencia con HGF medido como % de unión en ausencia de HGF.

Tabla 8: Análisis de polarización de fluorescencia de péptidos seleccionados de coincidencias positivas de colección de péptidos de primera generación

CLASE I			
SEQ ID NO:	Aislamiento	Kd (humano)	Kd (ratón)
SEQ ID NO:001	571-C05	0.20	3.50
CLASE III			
SEQ ID NO:	Aislamiento	Kd (humano)	Kd (ratón)
SEQ ID NO:048	325-H05	3.50	NT
SEQ ID NO:051	336-G04	3.20	NT
SEQ ID NO:052	334-G06	2.70	NT

SEQ ID NO:053	330-B07	2.90	NT
SEQ ID NO:055	331-G04	0.90	1.10
SEQ ID NO:056	548-F06	2.70	NT
SEQ ID NO:059	323-A11	4.30	NT
SEQ ID NO:061	329-D02	5.20	NT
SEQ ID NO:067	334-C08	1.65	NT
SEQ ID NO:068	333-C05	2.80	NT
SEQ ID NO:071	330-G09	1.85	NT
SEQ ID NO:072	331-F01	0.98	NT
SEQ ID NO:074	335-D11	3.30	NT
SEQ ID NO:078	331-G06	2.90	NT

CLASE V

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>Kd(humano)</u>	<u>Kd (ratón)</u>
SEQ ID NO:369	548-F07	0.88	NB
SEQ ID NO:370	551-H10	0.22	NB

CLASE VIII

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>Kd(humano)</u>	<u>Kd (ratón)</u>
SEQ ID NO:390	546-G02	1.50	NT
SEQ ID NO:391	333-C03	1.80	NT
SEQ ID NO:399	545-H12	1.15	NB

CLASE XI

<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>Kd (humano)</u>	<u>Kd (ratón)</u>
SEQ ID NO:449	525-A07	6.90	NT
SEQ ID NO:450	528-F05	2.70	NT
SEQ ID NO:451	524-E09	2.00	NT
SEQ ID NO:452	96-H12	>2.00	NT
SEQ ID NO:453	118-A08	>2.00	NT
SEQ ID NO:454	94-E08	0.93	NT
SEQ ID NO:456	95-A11	2.30	NT
SEQ ID NO:458	94-F07	3.75	NT
SEQ ID NO:459	103-G08	>2.00	NT
SEQ ID NO:461	104-C09	>2.00	NT
SEQ ID NO:462	117-F08	>2.00	NT
SEQ ID NO:463	76-D09	>2.00	NT
SEQ ID NO:464	93-C08	>2.00	NT
SEQ ID NO:466	116-H02	>2.00	NT
SEQ ID NO:467	02-B08	>2.00	NT
SEQ ID NO:469	127-A07	2.40	NT
SEQ ID NO:472	130-E10	2.60	7.65
SEQ ID NO:475	79-B02	1.90	NT

SEQ ID NO:479	117-F04	1.70	NT
SEQ ID NO:492	524-H02	0.80	NT

Los valores de Kd son en μM . NB = sin unión, NT = no sometido a prueba

Tabla 9: Complejos peptídicos heteroméricos de unión a cMet

PAR I		
<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>Clase</u>
SEQ ID NO:472	130-E10	XI
SEQ ID NO:370	551-H10	V
PAR II		
<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>Clase</u>
SEQ ID NO:369	548-F07	V
SEQ ID NO:370	551-H10	V
PAR III		
<u>SEQ ID NO:</u>	<u>Aislamiento</u>	<u>Clase</u>
SEQ ID NO:370	551-H10	V
SEQ ID NO:399	545-H12	VIII

5

Tabla 10. Secuencia de aminoácidos de HSA madura de la entrada de GenBank AAN17825

DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA
KTCVADESAR NCDKSLHTLF GDLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY
APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELDEGK ASSAKQRLKC
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECHGDL
LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA
KTYKTTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE
YKFQNALVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSCKCKH PEAKRMPCAE
DYL SVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQ TALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD
FAAFVEKCK ADDKETCF AE EGKLVASR AALGL (SEQIDNO:647)

10

Tabla 11. Secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:648::HSA::SEQ ID NO:649

GSPFPWCWRIDRFGYCHANAP GSGGSGG

DAHKSEVAHR PKDLGEENFK ALVLIAPQY LQCCPFEDHV KLVNEVTEFA
 KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE
 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY
 APELLFFAKR YKAAFTCCQ AADKAACLLP KLDELREDEGK ASSAKQRLKC
 ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTk VHTECCHGDL
 LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA
 DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA
 KTYKTTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE
 YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSCKCKH PEAKRMPCAE
 DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK
 EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD
 FAAFVEKCK ADDKETCFAE EGKKLVAASR AALGL
 GSGGEGGSG GSWIICWWDNCGSSAP (SEQIDNO:606)

Las siguientes páginas 80 - 84 contienen realizaciones preferidas. Por consiguiente, el término "reivindicación" tal como se usa en las mismas se refiere a una "realización preferida" de este tipo.

- 5 1. Un polipéptido o multimérico péptido constructo que se une a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF.
2. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-Cys-X₈-X₉-X₁₀, en la que
 - 10 X₁ es Phe, Leu, Ser, Trp, Tyr o Met;
 - X₂ es Ile, Tyr, His, Thr o Asn;
 - X₃ es Ile, Leu, Asp, Met, Phe o Ser;
 - 15 X₄ es Arg, Asn, Glu, Pro o Trp;
 - X₅ es Glu, Gly, Leu, Pro, Thr, Trp o Tyr;
 - X₆ es Asp, Gln, Glu, Gly, Phe, Ser, Thr o Trp;
 - 20 X₇ es Ala, Arg, Asn, Gln, Glu, Gly, Phe o Trp;
 - X₈ es Gly, Asn, His, Arg, Met, Ile, Asp, Val o Thr;
 - 25 X₉ es Ser, Lys, Phe, Met, Thr, Asp o Leu; y
 - X₁₀ es Ser, Pro, Thr, Leu, Tyr, Asn, His, Glu o Trp.
3. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 2, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:1; SEQ ID NO:2; SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:4; SEQ ID NO:5; SEQ ID NO:6; SEQ ID NO:7; SEQ ID NO:9 Y SEQ ID NO:10.
4. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-Cys-X₁₀-X₁₁-X₁₂, en la que
 - 35 X₁ es Gly, Val, Trp, Thr, Lys o Gln;
 - X₂ es Trp, Tyr, Leu, Phe o Thr;
 - 40 X₃ es Trp, Glu, Phe, Ile, Leu o Ser;
 - X₄ es Asn, Gln o Glu;
 - X₅ es Leu, Glu o Trp;
 - 45 X₆ es Glu, Ser o Tyr;
 - X₇ es Glu, Met o Pro;
 - 50 X₈ es Met, Ser o Trp;
 - X₉ es Leu, Phe o Val;
 - 55 X₁₀ es Asp, Glu o Trp;
 - X₁₁ es Met, Phe o Trp; y
 - X₁₂ Gln, Leu o Trp.
5. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 4, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:11; SEQ ID NO:12; SEQ ID NO:13; SEQ ID NO:14; SEQ ID NO:15; SEQ ID NO: 16; SEQ ID NO:17; SEQ ID NO:18; SEQ ID NO:19; SEQ ID NO:20; SEQ ID NO:21; SEQ ID NO:22; SEQ ID NO:23; SEQ ID NO:24; SEQ ID NO:25; SEQ ID NO:26; SEQ ID NO:27; SEQ ID NO:28; SEQ ID NO:29; SEQ ID NO:30; SEQ ID NO:31; SEQ ID NO:32; SEQ ID NO:33; SEQ ID NO:34; SEQ ID NO:35; SEQ ID NO:36; SEQ ID NO:37; SEQ ID NO:38; SEQ ID NO:39; y SEQ ID NO:40.

6. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-Gly-X₅-Pro-X₆-Phe-X₇-Cys-X₈-X₉, en la que

X₁ es Glu, Ser o Trp;

X₂ es Phe-Thr o Trp;

X₃ es His, Phe o Trp;

X₄ es Ala, Lys, Ser o Thr;

X₅ es Pro o Trp;

X₆ es Ser o Thr;

X₇ es Glu o Ser;

X₈ es Ile, Trp o Tyr; y

X₉ es Glu, Met o Tyr.

7. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 6, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:48; SEQ ID NO:49; SEQ ID NO:50; SEQ ID NO:51; SEQ ID NO:52; SEQ ID NO:53; SEQ ID NO:54; SEQ ID NO:55; SEQ ID NO:56; SEQ ID NO:57; SEQ ID NO:58; SEQ ID NO:59; SEQ ID NO:60; SEQ ID NO:61; SEQ ID NO:62; SEQ ID NO:63; SEQ ID NO:64; SEQ ID NO:65; SEQ ID NO:66; SEQ ID NO:67; SEQ ID NO:68; SEQ ID NO:69; SEQ ID NO:70; SEQ ID NO:71; SEQ ID NO:72; SEQ ID NO:73; SEQ ID NO:74; SEQ ID NO:75; SEQ ID NO:76; SEQ ID NO:79; SEQ ID NO:80; SEQ ID NO:81; SEQ ID NO:82; SEQ ID NO:83; SEQ ID NO:84; SEQ ID NO:85; SEQ ID NO:86; SEQ ID NO:87; SEQ ID NO:88; SEQ ID NO:89; SEQ ID NO:90; SEQ ID NO:91; SEQ ID NO:92; SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:94; SEQ ID NO:95; SEQ ID NO:96; SEQ ID NO:97; SEQ ID NO:98; SEQ ID NO:99; SEQ ID NO:100; y SEQ ID NO:101.

8. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-Gly-Pro-Pro-X₅-Phe-X₆-Cys-Trp-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁, en la que

X₁ es Arg, Asp, Asn, Ile o Ser;

X₂ es Leu, Ile, Phe, Trp o Val;

X₃ es Asn, Gln, His, Leu, Tyr o Val;

X₄ es Leu, Lys o Ser;

X₅ es Ala, Ser, Thr o Trp;

X₆ es Glu o Ser;

X₇ es Leu, Ser o Trp;

X₈ es Phe o Tyr;

X₉ es Asp, Glu, Gly o Val;

X₁₀ es Met, Pro, Thr o Ser; y X₁₁ es Glu o Gly.

9. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 8, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:103; SEQ ID NO:104; SEQ ID NO:106; SEQ ID NO:108; SEQ ID NO:111; SEQ ID NO:114; SEQ ID NO:117; SEQ ID NO:119; SEQ ID NO:120; SEQ ID NO:121; SEQ ID NO:128; SEQ ID NO:130; SEQ ID NO:132; SEQ ID NO:133; SEQ ID NO:140; SEQ ID NO:143; SEQ ID NO:145; SEQ ID NO:146; SEQ ID NO:147; SEQ ID NO:150; SEQ ID NO:151; SEQ ID NO:153; SEQ ID NO:155-SEQ ID NO:158; SEQ ID NO:163; SEQ ID NO:165; SEQ ID NO:167; SEQ ID NO:169; SEQ ID NO:170; SEQ ID NO:172; SEQ ID NO:173; SEQ ID NO:178; SEQ ID NO:179; SEQ ID NO:184; SEQ ID NO:185; SEQ ID NO:188; SEQ ID NO:189; SEQ ID NO:190; SEQ ID NO:192; SEQ ID NO:195; SEQ ID NO:198; SEQ ID NO:201- SEQ ID NO:204; SEQ ID NO:208; SEQ ID NO:209; SEQ ID NO:211; SEQ ID NO:215; SEQ ID NO:216; SEQ ID NO:217; SEQ ID NO:219; SEQ ID NO:221; SEQ ID NO:224; SEQ ID NO:226; SEQ ID NO:227; SEQ ID NO:230-SEQ ID NO:234; SEQ ID NO:236; SEQ ID NO:237; SEQ ID NO:238; SEQ ID NO:242; SEQ ID NO:246-SEQ ID NO:254; SEQ ID NO:256; SEQ ID NO:259-SEQ ID NO:264; SEQ ID NO:266; SEQ ID NO:267; SEQ ID NO:269-SEQ ID NO:271; SEQ ID NO:273; SEQ ID

NO:275-SEQ ID NO:282; SEQ ID NO:284; SEQ ID NO:285; SEQ ID NO:287; SEQ ID NO:288; SEQ ID NO:293- SEQ ID NO:295; SEQ ID NO:297; SEQ ID NO:298; SEQ ID NO:301-SEQ ID NO:303; SEQ ID NO:305-SEQ ID NO:308; SEQ ID NO:311; SEQ ID NO:313-SEQ ID NO:320; SEQ ID NO:323; SEQ ID NO:324; SEQ ID NO:326- SEQ ID NO:328; SEQ ID NO:331-SEQ ID NO:335; SEQ ID NO:337-SEQ ID NO:341; SEQ ID NO:345; SEQ ID NO:347; SEQ ID NO:349; SEQ ID NO:352; SEQ ID NO:354-SEQ ID NO:357; y SEQ ID NO:361-SEQ ID NO:364.

10. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-X₄-Trp-X₅-Cys-X₆-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-Trp-X₇-X₈, en la que

X₁ es Asp, Glu o Val;

X₂ es Ala, Asp, Gly, Ser o Val;

X₃ es Asp, Gly, Ser o Val;

X₄ es Arg, Asn, Gly, Ser o Thr,

X₅ es Gln o His;

X₆ es Asn, Lys o Ser; y X₇ es Ser y

X₇ es Ser o Trp.

11. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-Cys-X₁₂-X₁₃-X₁₄, en la que

X₁ es His, Phe, Pro, Thr o Trp;

X₂ es Ala, Arg, Glu, His, Lys o Phe;

X₃ es Met, Phe, Pro, Thr o Val;

X₄ es His, Leu, Met, Phe o Trp;

X₅ es Arg, Asp, Glu, Gly, Met o Trp;

X₆ es Glu, Gly, Ile, Lys, Phe o Pro;

X₇ es Asp, Phe, Pro, Ser, Trp o Tyr;

X₈ es Ala, Arg, Asn, Phe o Ser;

X₉ es Ala, Gln, Gly, Leu o Phe;

X₁₀ es Gln, Gly, Ile, Leu, Trp o Tyr;

X₁₁ es Arg, Asp, Phe, Pro, Tyr o Val;

X₁₂ es Asn, Gln, His, Ile o Thr;

X₁₃ es Ala, Asn, Asp, Glu o His; y

X₁₄ es Asn, Gln, Glu, His o Val.

12. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 11, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:365; SEQ ID NO:366; SEQ ID NO:367; SEQ ID NO:368; SEQ ID NO:369; y SEQ ID NO:370.

13. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-Cys-X₁₃-X₁₄-X₁₅, en la que

X₁ es Gln, Gly, Met, Phe o Ser;

X₂ es Asn, Gln, Leu o Met;

X₃ es Arg, Asn, Gly, His o Ile;

- X₄ es Asn, Asp, Leu, Thr o Trp;
- 5 X₅ es Arg, Gln, Thr, Tyr o Val;
- X₆ es Glu, Gly, Leu, Met o Thr;
- X₇ es Ala, Asn, Asp, His, Ile, Leu o Ser;
- 10 X₈ es Arg, Gln, Ser, Thr o Tyr;
- X₉ es Asp, Gly, Ile o Phe;
- 15 X₁₀ es Gln, Phe o Thr;
- X₁₁ es Gln, His, Phe, Pro, Ser o Tyr;
- X₁₂ es Asn, Asp, Phe, Pro o Ser;
- 20 X₁₃ es Ala, Asn, Gly, Leu o Ser;
- X₁₄ es Arg, Pro, Ser o Val; y
- 25 X₁₅ es Asp, Glu, Leu o Met.
14. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 13, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:371; SEQ ID NO:372; SEQ ID NO:373; SEQ ID NO:374; SEQ ID NO:375; SEQ ID NO:376; SEQ ID NO:377; SEQ ID NO:378; SEQ ID NO:379; SEQ ID NO:380; SEQ ID NO:381; SEQ ID NO:382; SEQ ID NO:383; SEQ ID NO:384; SEQ ID NO:385; SEQ ID NO:386; y SEQ ID NO:387.
- 30 15. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: X₁-X₂-X₃-Cys-X₄-X₅-X₆-X₇-X₈-X₉-X₁₀-X₁₁-X₁₂-X₁₃-Cys-X₁₄-X₁₅-X₁₆, en la que
- 35 X₁ es Ala, His, Leu, Pro o Tyr;
- X₂ es Arg, Asp, Leu, Ser o Tyr;
- 40 X₃ es Glu, Met o Trp;
- X₄ es Asp, Gln, Glu, Phe o Ser;
- X₅ es Glu, Ile, Phe o Trp;
- 45 X₆ es Asn, Asp o Ser;
- X₇ es Asn, Asp o Leu;
- X₈ es Asp, Glu o Lys;
- 50 X₉ es Gly, Phe o Thr;
- X₁₀ es Gly, Phe, Trp o Tyr;
- 55 X₁₁ es Glu, Ser o Trp;
- X₁₂ es Glu, Phe, Tyr o Val;
- X₁₃ es Glu, Lys, Thr o Val;
- 60 X₁₄ es Glu o Trp;
- X₁₅ es Asp, Phe, Pro, Ser o Trp; y
- 65 X₁₆ es Ala, Asn o Ile.

16. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 15, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:390; SEQ ID NO:391; SEQ ID NO:392; SEQ ID NO:393; SEQ ID NO:394; SEQ ID NO:395; SEQ ID NO:396; SEQ ID NO:397; SEQ ID NO:398; SEQ ID NO:399; SEQ ID NO:400; SEQ ID NO:401; SEQ ID NO:402; SEQ ID NO:403; y SEQ ID NO:404.
17. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: Ser-Cys-X₁-Cys-X₂-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-Trp-Cys-Tyr-X₃-X₄-X₅, en la que
- X₁ es Asn, His o Tyr;
- X₂ es Gly o Ser;
- X₃ es Ala, Asp, Glu, Gly o Ser;
- X₄ es Ser o Thr; y
- X₅ es Asp o Glu.
18. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 17, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:405; SEQ ID NO:406; SEQ ID NO:407; SEQ ID NO:408; SEQ ID NO:409; SEQ ID NO:410; SEQ ID NO:411; SEQ ID NO:412; SEQ ID NO:413; SEQ ID NO:414; SEQ ID NO:415; SEQ ID NO:416; SEQ ID NO:417; SEQ ID NO:418; SEQ ID NO:419; SEQ ID NO:420; SEQ ID NO:421; SEQ ID NO:422; SEQ ID NO:423; SEQ ID NO:424; SEQ ID NO:425; SEQ ID NO:426; SEQ ID NO:427; SEQ ID NO:428; SEQ ID NO:429; SEQ ID NO:430; SEQ ID NO:431; SEQ ID NO:432; SEQ ID NO:433; SEQ ID NO:434; SEQ ID NO:435; SEQ ID NO:436; SEQ ID NO:437; SEQ ID NO:438; SEQ ID NO:439; SEQ ID NO:440; SEQ ID NO:441; SEQ ID NO:442; SEQ ID NO:443; SEQ ID NO:444; SEQ ID NO:445; SEQ ID NO:446; y SEQ ID NO:447.
19. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos: Glu-X₁-Gly-Ser-Cys-His-Cys-Ser-Gly-Pro-Pro-Thr-Phe-Glu-Cys-X₂-Cys-X₃, en la que
- X₁ es Ala, Glu, Gly o Ser;
- X₂ es Phe, Trp o Tyr; y
- X₃ es Phe o Tyr.
20. Un polipéptido o polipéptido multimérico según la reivindicación 19, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO:406; SEQ ID NO:415; SEQ ID NO:427; SEQ ID NO:445 y SEQ ID NO:447.
21. Un polipéptido o polipéptido multimérico según una cualquiera de las reivindicaciones 2-20, en el que dicho polipéptido o polipéptido multimérico tiene una K_d para cMet de menos de aproximadamente 1,0 μM.
22. Un polipéptido multimérico según la reivindicación 12, que comprende además una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:516 o SEQ ID NO:517.
23. Un polipéptido multimérico según la reivindicación 22, en el que el polipéptido multimérico comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:514 o SEQ ID NO:515.
24. Un polipéptido multimérico según la reivindicación 12, en el que el polipéptido multimérico comprende las SEQ ID NO:514 y SEQ ID NO:515.
25. Un procedimiento de detección de cMet o un complejo de cMet y HGF en un sujeto animal o humano que comprende:
- proporcionar un polipéptido o polipéptido multimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en el que el polipéptido o polipéptido multimérico se marca;
- administrar al sujeto el polipéptido o polipéptido multimérico marcado; y
- detectar el polipéptido o polipéptido multimérico marcado en el sujeto.
26. Un procedimiento según la reivindicación 25, en el que el marcador es radiactivo o paramagnético.
27. Un procedimiento de tratamiento de una afección que implica activación de cMet, que comprende:

administrar a un sujeto animal o humano una composición que comprende un polipéptido o polipéptido multimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1-24.

28. Un procedimiento según la reivindicación 27, en el que la enfermedad es un tumor sólido.

29. Un procedimiento según la reivindicación 28, en el que el tumor se selecciona del grupo que consiste en: tumores de mama, tiroides, glioblastoma, próstata, mesotelioma maligno, colorrectal, hepatocelular, hepatobiliar, renal, osteosarcoma y cervicouterino.

30. Un procedimiento de purificación de cMet o un complejo de cMet y HGF de una disolución que lo contiene, que comprende:

poner en contacto la disolución con al menos un polipéptido o polipéptido multimérico según cualquiera de las reivindicaciones 1-24; y

separar el polipéptido o polipéptido multimérico de la disolución.

31. Un bacteriófago recombinante que expresa ADN exógeno que codifica un polipéptido de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en el que el polipéptido se presenta en la superficie del bacteriófago.

Listado de secuencias

<110> Dyax Corp. BRACCO International B.V.

<120> PÉPTIDOS QUE SE UNEN ESPECÍFICAMENTE AL RECEPTOR DE HGF (cMET) Y USOS DE LOS MISMOS

<130> FB15798/A

<150> Documento US 60/451.588

<151> 03-03-2003

<160> 619

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 1

Gly Ser Trp Ile Ile Cys Trp Trp Asp Asn Cys Gly Ser Ser Ala Pro
1 5 10 15

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 2
 Gly Ser Tyr Tyr Asp Cys Arg Glu Phe Gln Cys Asn Lys Pro Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 3

5 <211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 3
 Gly Ser Ser His Leu Cys Asn Pro Glu Phe Cys His Phe Thr Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 4

20 <211> 16

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 4
 Gly Ser Met Leu Met Cys Glu Leu Trp Trp Cys Arg Phe Leu Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 5

35 <211> 16

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 5
 Gly Ser Leu Ile Phe Cys Pro Tyr Gly Glu Cys Met Met Tyr Ala Pro
 1 5 10 15

<210> 6

50 <211> 16

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

60

<400> 6

Gly Ser Glu Tyr Ser Cys Arg Thr Ser Arg Cys Ile Phe Ser Ala Pro

1

5

10

15

<210> 7

5

<211> 16

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 7

Gly Ser Phe Ile Leu Cys Trp Trp Thr Phe Cys Asp Thr Asn Ala Pro

1

5

10

15

<210> 8

20

<211> 16

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 8

Gly Ser Ser Thr Ile Cys Pro Gly Thr Ala Cys Val Asp His Ala Pro

1

5

10

15

<210> 9

35

<211> 16

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 9

Gly Ser Leu Ile Ile Cys Trp Trp Ser Trp Cys Asp Lys Gln Ala Pro

1

5

10

15

<210> 10

50

<211> 16

<212> PRT

55 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 10
 Gly Ser Phe Asn Ile Cys Pro Tyr Gln Trp Cys Thr Leu Trp Ala Pro
 1 5 10 15

5 <210> 11
 <211> 18
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial
 <220>
 15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 11
 Ala Gly Gly Phe Ala Cys Gly Pro Pro Trp Asp Ile Cys Trp Met Phe
 1 5 10 15
 Gly Thr

20 <210> 12
 <211> 18
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 12
 Ala Gly Ala Trp Asn Cys Glu Tyr Pro Thr Phe Ile Cys Glu Trp Gln
 1 5 10 15
 Gly Ala

35 <210> 13
 <211> 18
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 13
 Ala Gly Asn Trp Ile Cys Asn Leu Ser Glu Met Arg Cys Tyr Pro Lys
 1 5 10 15
 Gly Thr

50 <210> 14
 <211> 18
 55 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5

<400> 14

Ala Gly Asp Gly Trp Cys Met Ala Trp Pro Glu Ile Cys Glu Trp Leu
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 15

10

<211> 18

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20

<400> 15

Ala Gly Leu Tyr Leu Cys Asp Leu Ser Ile Met Tyr Cys Phe Phe Gln
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 16

25

<211> 18

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35

<400> 16

Ala Gly Trp Trp Ser Cys Gln Trp Glu Leu Asn Val Cys Ile Trp Gln
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 17

40

<211> 18

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50

<400> 17

Ala Gly Tyr Tyr His Cys Ile Asp Asp Phe Pro Gln Cys Lys Trp Met
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 18
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 18
 Ala Gly Trp Phe Glu Cys Glu Phe Gly Phe Trp Gly Cys Asn Trp Leu
 1 5 10 15
 Gly Thr
 15 <210> 19
 <211> 18
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 19
 Ala Gly Thr Val Tyr Cys Ser Trp Glu Ser Ser Glu Cys Trp Trp Val
 1 5 10 15
 Gly Thr
 30 <210> 20
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 20
 Ala Gly Val Trp Ile Cys Arg Val Trp Asp Asp Glu Cys Phe Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly Thr
 45 <210> 21
 <211> 18
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 21

Ala Gly Asp His Tyr Cys Trp Glu Glu Trp Trp Phe Cys Trp Asp Ser
1 5 10 15

Gly Thr

5 <210> 22

<211> 18

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 22

Ala Gly Val Leu Gln Cys Ile Gly Phe Glu Trp Phe Cys Asp Ile Trp
1 5 10 15

Gly Thr

20 <210> 23

<211> 18

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 23

Ala Gly Val Ile Val Cys Asn Leu Ser Met Met Tyr Cys Leu Tyr Pro
1 5 10 15

Gly Thr

35 <210> 24

<211> 18

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 24

Ala Gly Tyr Pro Glu Cys Lys Asp Asn Tyr His Trp Cys Glu Trp Lys
1 5 10 15

Gly Thr

50 <210> 25

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 25
 Ala Gly Trp Thr Trp Cys Asp Leu Ser Met Met Ser Cys Ile Phe His
 1 5 10 15

10 Gly Thr

<210> 26

<211> 18

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 26
 Ala Gly Val Thr Asn Cys Asn Leu Ser Thr Met Phe Cys Phe Leu His
 1 5 10 15

25 Gly Thr

<210> 27

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 27
 Ala Gly Thr Leu Ser Cys Ser Glu Glu Tyr Lys Ser Cys Gln Leu Gln
 1 5 10 15

40 Gly Thr

<210> 28

<211> 18

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 28

Ala Gly Thr Ile Arg Cys Asn Leu Ala Met Met Val Cys Met Phe Glu
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 29

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 29

Ala Gly Gln Tyr Leu Cys Thr Gln Ala Ala Leu Gly Cys Pro Glu Trp
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 30

20 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 30

Ala Gly Gln Met Trp Cys Ala Glu Lys Asn Ser Lys Cys Tyr Gln Trp
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 31

35 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 31

Ala Gly Gln Ala Val Cys Glu Trp Gly Pro Phe Trp Cys Gln Met Gln
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 32

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 32

Ala Gly Pro Tyr Ser Cys His Ser Glu Ser His Asp Cys Lys Leu Met
1 5 10 15
Gly Thr

10 <210> 33

<211> 18

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 33

Ala Gly Pro Leu Phe Cys Phe Glu Trp Pro Ser Leu Cys His Trp Gly
1 5 10 15
Gly Thr

25 <210> 34

<211> 18

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 34

Ala Gly Asn Leu Pro Cys His Trp Asn Met Ser Val Cys Asp His Gln
1 5 10 15
Gly Thr

40 <210> 35

<211> 18

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 35

Ala Gly Met Asp Phe Cys Glu Gly Phe Trp Phe Leu Cys Ile Gly Asn
1 5 10 15
Ala Thr

<210> 36
 <211> 18
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 36
 Ala Gly Leu Leu Gly Cys Trp Asp Met Pro Met Glu Cys Thr Gly Glu
 1 5 10 15
 Gly Thr
 15 <210> 37
 <211> 18
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 37
 Ala Gly Lys Tyr Met Cys Glu Gly Phe Glu Trp Phe Cys Glu Met Trp
 1 5 10 15
 Gly Thr
 30 <210> 38
 <211> 18
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 38
 Ala Gly Lys Thr Val Cys Gln Lys Trp Glu Ser Val Cys Ser Gly Met
 1 5 10 15
 Gly Thr
 45 <210> 39
 <211> 18
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 39

Ala Gly Lys Gln Trp Cys Val Val Trp Glu Glu Thr Cys Asp Gln Leu
1 5 10 15

Gly Thr

5

<210> 40

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 40

Ala Gly Ile Trp Phe Cys Asn Asn Glu Glu Lys Ser Cys Trp Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Thr

20

<210> 41

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 41

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

Gly Thr

35

<210> 42

<211> 18

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 42

Ala Gly His Phe Glu Cys Pro Lys His Gln Tyr Met Cys Asp Met Pro
1 5 10 15

Gly Thr

50

<210> 43

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 43
Ala Gly Gly Asn Trp Cys Ser Phe Tyr Glu Glu Leu Cys Glu Trp Leu
1 5 10 15
Gly Thr

<210> 44

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 44
Ala Gly Gly His Trp Cys Leu Glu Leu Lys His Leu Cys Pro Pro Tyr
1 5 10 15
Gly Thr

<210> 45

30 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40 <400> 45
Ala Gly Phe Trp Asp Cys Gly Trp Met Met Gln Asp Cys His Met His
1 5 10 15
Gly Thr

<210> 46

45 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

55 <400> 46

Ala Asp Ala Trp Met Cys Glu Tyr Phe Gln Trp Asn Cys Gly Asp Lys
1 5 10 15

Gly Thr

<210> 47

5 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 47

Gly Asp Gly Phe Leu Cys Arg Trp Glu Asn Gly Trp Cys Glu Phe Trp
1 5 10 15

Asp Pro

20

<210> 48

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 48

Ala Gly Ser Ile Gln Cys Lys Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met
1 5 10 15

Tyr Gly Thr

<210> 49

35

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 49

Ala Gly Tyr Tyr Gly Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Gln Trp
1 5 10 15

Met Gly Thr

<210> 50

50

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 50

Ala Gly Gln Phe Lys Cys Ala Gly Pro Pro Ser Phe Ala Cys Trp Met
1 5 10 15
Thr Gly Thr

10 <210> 51

<211> 19

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 51

Ala Gly Trp Phe Gln Cys Lys Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Glu Arg
1 5 10 15
His Gly Thr

25 <210> 52

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 52

Ala Gly Trp Thr His Cys Ile Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Ile Pro
1 5 10 15
Met Gly Thr

40 <210> 53

<211> 19

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 53

Ala Gly Ser Phe Ala Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Ala Cys Val Glu
1 5 10 15
Phe Gly Thr

<210> 54
 <211> 19
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 54
 Ala Gly Asn Tyr Phe Cys Ala Gly Ser Pro Ser Phe Ser Cys Tyr Phe
 1 5 10 15
 Met Gly Thr
 15 <210> 55
 <211> 19
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 55
 Ala Gly Ser Trp His Cys Ala Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Trp Glu
 1 5 10 15
 Phe Gly Thr
 30 <210> 56
 <211> 19
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 56
 Ala Gly Trp Ile Ser Cys Ala Gly Pro Pro Thr Phe Ala Cys Trp Pro
 1 5 10 15
 Gly Gly Thr
 45 <210> 57
 <211> 19
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 57

Ala Gly Phe Val Asn Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Ile Leu
1 5 10 15

Thr Gly Thr

5 <210> 58

<211> 19

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 58

Ala Gly Asp Trp Ile Cys His Gly Pro Pro Met Phe Glu Cys Glu Trp
1 5 10 15

Val Gly Thr

20 <210> 59

<211> 19

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 59

Ala Gly Tyr Thr Ser Cys Val Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Thr Pro
1 5 10 15

Tyr Gly Thr

35 <210> 60

<211> 19

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 60

Ala Gly Tyr Phe Glu Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu
1 5 10 15

Ser Gly Thr

50 <210> 61

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 61
 Ala Gly His Ala Trp Cys Ser Gly Pro Pro Arg Phe Glu Cys Trp Pro
 1 5 10 15

10 Pro Gly Thr

<210> 62

<211> 19

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 62
 Ala Gly His Tyr Trp Cys Ala Gly Pro Pro Thr Phe Ile Cys Met Gly
 1 5 10 15

25 Pro Gly Thr

<210> 63

<211> 19

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 63
 Ala Gly Glu Thr Thr Cys Leu Gly Trp Pro Thr Phe Val Cys Val Asp
 1 5 10 15

40 Tyr Gly Thr

<210> 64

<211> 19

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 64
 Ala Gly His Gly Thr Cys Arg Gly Trp Pro Thr Phe Glu Cys Ile Tyr

55

1 5 10 15

Phe Gly Thr
 <210> 65

5 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 65
 Ala Gly Asp Trp His Cys Gln Gly Pro Pro Ala Phe Met Cys Trp Met
 1 5 10 15

15 **Ile Gly Thr**
 <210> 66
 <211> 19
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 66
 Ala Gly Leu Pro Lys Cys Ser Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Tyr Tyr
 1 5 10 15

30 **Gly Gly Thr**
 <210> 67
 <211> 19
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 67
 Ala Gly Gly Trp Glu Cys Thr Gly Pro Pro Trp Phe Gln Cys Gly Tyr
 1 5 10 15

45 **Tyr Gly Thr**
 <210> 68
 <211> 19
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 68

Ala Gly Asp Ile Val Cys Thr Gly His Pro Tyr Phe Glu Cys Trp Ser
1 5 10 15
Trp Gly Thr

<210> 69

10 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 69

Ala Gly Thr Trp His Cys Ala Gly Pro Pro Trp Phe Thr Cys Tyr Met
1 5 10 15
Asp Gly Thr

<210> 70

25 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 70

Ala Gly Ser Trp Glu Cys Thr Gly Pro Pro Ser Phe His Cys Gln Trp
1 5 10 15
Tyr Gly Thr

<210> 71

40 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 71

Ala Gly His Trp Ile Cys Val Gly Pro Pro Thr Phe Ser Cys Gln Trp
1 5 10 15
His Gly Thr

<210> 72

- <211> 19
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 72
- Ala Gly Glu Trp Trp Cys His Gly Pro Pro Glu Phe Leu Cys Tyr Trp
1 5 10 15
- Thr Gly Thr
- 15 <210> 73
- <211> 19
- <212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 73
- Ala Gly Glu Thr Val Cys Tyr Trp Leu Asn Gly Trp Phe Cys Val Asp
1 5 10 15
- Asp Gly Thr
- 30 <210> 74
- <211> 19
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 74
- Ala Gly Ser Ile Gln Cys Val Gly Pro Pro Ser Phe Glu Cys Thr Pro
1 5 10 15
- Tyr Gly Thr
- 45 <210> 75
- <211> 19
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 55 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 75

Ala Gly Tyr Ser Val Cys Lys Gly Tyr Pro Ser Phe Glu Cys Ala Phe
1 5 10 15

Phe Gly Thr

<210> 76

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 76

Ala Gly Val Asn Ser Cys Leu Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Gln
1 5 10 15

Met Gly Thr

<210> 77

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 77

Ala Gly Tyr Trp His Cys Lys Gly Pro Pro His Phe Ala Cys Glu Phe
1 5 10 15

His Gly Thr

<210> 78

35 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 78

Ala Gly Asn Trp Ile Cys Thr Gly Pro Pro Ser Phe Gly Cys Trp Tyr
1 5 10 15

His Gly Thr

<210> 79

50 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 79

Ala Gly Tyr Trp Ser Cys Ala Gly Pro Pro Met Phe Met Cys Thr Trp
1 5 10 15
Gln Gly Thr

10 <210> 80

<211> 19

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 80

Ala Gly Tyr Trp Asp Cys Lys Gly Pro Pro His Phe Phe Cys Glu Trp
1 5 10 15
His Gly Thr

25 <210> 81

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 81

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

40 <210> 82

<211> 19

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 82

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

<210> 83
 <211> 19
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 83
 Ala Gly Trp Ser Asp Cys Leu Gly Pro Pro Gln Phe Thr Cys Val His
 1 5 10 15
 Trp Gly Thr
 15 <210> 84
 <211> 19
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 84
 Ala Gly Thr Met Tyr Cys Leu Gly Pro Pro Thr Phe Ile Cys Gln Gln
 1 5 10 15
 Tyr Gly Thr
 30 <210> 85
 <211> 19
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 85
 Ala Gly Ser Tyr Trp Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys Arg Tyr
 1 5 10 15
 Glu Gly Thr
 45 <210> 86
 <211> 19
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 86

Ala Gly Ser Thr Asp Cys Arg Gly His Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly
1 5 10 15

Trp Gly Thr

<210> 87

5

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 87

Ala Gly Ser Ser Pro Cys Lys Gly Trp Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Phe
1 5 10 15

Tyr Gly Thr

<210> 88

20

<211> 19

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 88

Ala Gly Ser Ile Ala Cys Thr Gly Trp Pro Tyr Phe Ser Cys Ile Asp
1 5 10 15

Leu Gly Thr

<210> 89

35

<211> 19

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 89

Ala Gly Gln Phe Tyr Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Gln Cys Ile Met
1 5 10 15

Ile Gly Thr

<210> 90

50

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 90
 Ala Gly Pro Trp Lys Cys Thr Gly Pro Pro Thr Phe Ser Cys Ile Gln
 1 5 10 15
 Phe Gly Thr

10 <210> 91
 <211> 19

15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 91
 Ala Gly Asn Tyr Trp Cys Ser Gly Pro Pro Ser Phe Ile Cys His Ala
 1 5 10 15
 Val Gly Thr

25 <210> 92
 <211> 19

30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 92
 Ala Gly Met Thr Leu Cys Ala Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Glu
 1 5 10 15
 Val Gly Thr

40 <210> 93
 <211> 19

45 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 93

Ala Gly Glu Thr Lys Cys Ser Gly Pro Pro Tyr Phe Tyr Cys Trp Met
1 5 10 15

Glu Gly Thr

<210> 94

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 94

Ala Gly Glu Thr Phe Cys Val Gly Asn Pro Ser Phe Glu Cys Trp Ser
1 5 10 15

Trp Gly Thr

<210> 95

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 95

Ala Gly Glu Thr Phe Cys Ser Gly Trp Pro Thr Phe Glu Cys Met Gln
1 5 10 15

Trp Gly Thr

<210> 96

35 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 96

Ala Gly Glu Ile Phe Cys Val Gly Pro Pro Thr Phe Thr Cys Met Trp
1 5 10 15

Thr Gly Thr

<210> 97

50 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 97

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

Ile Gly Thr

10 <210> 98

<211> 19

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 98

Ala Gly Ala Phe Phe Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys Ser Leu
1 5 10 15

Tyr Gly Thr

25 <210> 99

<211> 19

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 99

Ala Gly Trp Gly Trp Cys Ser Gly Pro Pro Met Phe Met Cys Thr Glu
1 5 10 15

Tyr Gly Thr

40 <210> 100

<211> 19

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 100

Gly Ser Glu Phe Glu Cys Thr Gly Trp Pro Glu Phe Arg Cys Tyr Glu
1 5 10 15

Tyr Ala Pro

<210> 101
 <211> 19
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 101
 Gly Ser Ile Leu Tyr Cys Ile Asn Arg Asn Asp Pro Gln Cys Pro Tyr
 1 5 10 15
 15 Thr Ala Pro
 <210> 102
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 102
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Leu Ile Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 30 Pro Thr Phe Ile Cys Thr Leu Tyr His Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 103
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 103
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Val Arg Ser Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 45 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 104
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 104

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 105

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 105

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Ser Arg Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 106

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 106

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Phe His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Pro Lys Pro Thr Glu
 20 25 30

35

<210> 107

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 107

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Trp Cys Met Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Cys Cys Val Ile Tyr Gly Thr Gln Pro Thr Glu
 20 25 30

50

<210> 108
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 108
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Asn Tyr Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 109
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 109
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Arg Val His Cys Pro Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Arg Cys Ala Arg Asn Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 110
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 110
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Gly Arg Ile Leu Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 111
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 111

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ala Asp Trp Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 112

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 112

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

Pro Thr Phe Ala Cys Arg Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 113

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 113

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Thr Lys Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 114

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 114

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro

1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 115
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 115
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Asn His Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Gly Phe Arg Cys Ala Met Thr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 116
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 116
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Thr Asp Phe Val Tyr Cys Arg Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 117
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 117
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ser Ser Gly Ser Arg His Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 118
 <211> 30
 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 118

10 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Glu Thr Ser Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 119

15 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 119

25 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Ile Arg Ser Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 120

30 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 120

40 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Ser Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 121

45 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 121

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 122

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 122

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Met Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 123

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 123

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

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Val Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 124

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 124

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

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 125

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 125

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Val Thr Trp Gln Cys Thr Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Leu Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 126

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 126

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Val Ser Thr His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Ile Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 127

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 127

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Glu Ser Trp Tyr Cys Val Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 128

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 128

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gln Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 129

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 129

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Gly His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Lys Cys Trp Trp Tyr Asp Met Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 130

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 130

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Gln Asp Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

35

<210> 131

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 131

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Thr Gln Val Gln Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Ala Cys Trp Met Thr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

50

<210> 132
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 132
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Glu Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 133
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 133
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Trp Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 134
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 134
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gln Phe Gly Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Pro Phe Glu Cys Lys Leu Met Gly Arg Val Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 135
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 135

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Thr Val Thr Trp His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 136

10 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 136

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Asp Arg Trp His Cys Asp Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 137

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 137

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Ile Gln Cys Val Gly Pro
1 5 10 15
Pro Trp Phe Ser Cys Arg Met Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 138

40 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 138

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ser Gly Ser Trp Gln Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 139

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 139
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asn Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 140

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 140
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ile Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Met Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 141

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 141
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Asp Gly Gly Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Met Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 142

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 142

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Thr Trp Asn Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 143

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 143

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Trp Asp Gly Lys Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 144

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 144

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Tyr Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 145

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 145

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Thr Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 146

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 146

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 147

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 147

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asn Met Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

35

<210> 148

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 148

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Ile Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 149

<211> 30

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 149

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15

15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 150

<211> 30

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 150

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Leu Ala Ser Thr Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

30

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 151

<211> 30

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 151

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15

45

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Asp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 152

<211> 30

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5

<400> 152

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Phe Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Val Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 153

10

<211> 30

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20

<400> 153

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ala Thr Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 154

25

<211> 30

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35

<400> 154

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Tyr Val Cys Val Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Leu Met Asp Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 155

40

<211> 30

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50

<400> 155

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 156

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 156

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Ser Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 157

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 157

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Tyr Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 158

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 158

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Leu Ala Gly Asn Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 159

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 159

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 160

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 160

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Glu Cys His Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 161

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 161

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 162

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 162

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ala Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 163

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 163

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Val Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 164

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 164

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Met Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Phe Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 165

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 165

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 166

<211> 30
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 166
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Val Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 167
 <211> 30
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 167
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 168
 <211> 30
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 168
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 169
 <211> 30
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 169

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Val Ser Ser Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 170

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 170

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Ser Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 171

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 171

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Val Ala Lys Val His Cys Ala Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Thr Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 172

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 172

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Val Cys Trp Trp Trp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 173

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 173

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp His Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 174

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 174

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Thr Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Val Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 175

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 175

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Tyr Thr Gly Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 176

<211> 30
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 10 <400> 176
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Glu Thr Tyr Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 177
 15 <211> 30
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 25 <400> 177
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Trp Ser Gly Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Asn Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 178
 30 <211> 30
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 40 <400> 178
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 179
 45 <211> 30
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 179

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Leu His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Glu Val Met Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5

<210> 180

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 180

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Val Ala Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Asp Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20

<210> 181

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 181

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp Glu Cys Gln Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35

<210> 182

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 182

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Leu Ala Ser Asn Gly Tyr Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp His Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50

<210> 183

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 183

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Ile Trp Tyr Gly Ser Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 184

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 184

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

Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Asp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 185

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 185

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Gly Asp Asn Trp Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 186

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5

<400> 186

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Asp Tyr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

10 <210> 187

<211> 30

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 187

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Tyr Ser Trp Glu Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Met Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25 <210> 188

<211> 30

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 188

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Val Asp Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Gln Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

40 <210> 189

<211> 30

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 189

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Ser Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 190

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 190

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ser Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ile Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu

<210> 191

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 191

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Trp Tyr Cys Met Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Arg Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 192

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 192

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 193

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 193

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Gly Gly Ser Trp Asp Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10

<210> 194

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 194

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Trp Ser Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25

<210> 195

<211> 30

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 195

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

40

<210> 196

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 196

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Gly Arg Ser Trp Glu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Val Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 197

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 197

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asn Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 198

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 198

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 199

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 199

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Gly Asn Tyr Lys Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 200

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 200

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Val Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 201

<211> 30

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 201

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Val Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Trp Phe Gly Gln Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 202

<211> 30

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 202

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Pro Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 203

<211> 30

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 203

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Glu Arg Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 204

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 204

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Phe Tyr Val Lys Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 205

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 205

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Asp Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 206

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 206

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Ala Gly Trp Glu Cys Arg Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Leu Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 207

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 207

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Pro Trp Asn Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

10

<210> 208

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 208

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Arg Gly Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Trp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

25

<210> 209

<211> 30

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 209

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Glu Met Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

40

<210> 210

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 210

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

Pro Thr Phe Glu Cys Phe Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 211

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 211

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 212

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 212

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Thr Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 213

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 213

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Ser His Trp His Cys Val Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Tyr Val Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 214

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 214

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Met Phe Glu Cys Tyr Leu Phe Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 215

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 215

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Val Asn Trp His Cys Leu Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Gln Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 216

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 216

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 217

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 217

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Val Ser Leu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 218

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 218

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Ser Glu Trp Ser Cys Ile Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 219

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 219

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Tyr Trp Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp His Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 220

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 220

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Ser Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Pro Tyr Tyr Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 221

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 221

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Trp Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

10

<210> 222

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 222

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asp Gly Arg Trp Ser Cys Ala Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

25

<210> 223

<211> 30

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 223

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Trp Ser Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

40

<210> 224

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 224

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Thr Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 225

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 225

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Ser Trp Tyr Cys Thr Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 226

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 226

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 227

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 227

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Val Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 228

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 228

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

10 Pro Thr Phe Met Cys Arg Thr Tyr Ala Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 229

<211> 30

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 229

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Glu Cys Thr Gly Pro
1 5 10 15

25 Pro Trp Phe Val Cys Arg Gln Tyr Ala Ile Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 230

<211> 30

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 230

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Tyr Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

40 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Met Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 231

<211> 30

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 231

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 232

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 232

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp His Cys Leu Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 233

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 233

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 234

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 234

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 235

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 235

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Gly Ala Val Ser Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 236

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 236

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Leu Pro Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 237

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 237

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Val Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 238

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 238

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Val Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 239

<211> 30

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 239

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Asp Tyr Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Phe Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 240

<211> 30

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 240

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Asp Gly Asn Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

35

<210> 241

<211> 30

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 241

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Asn Tyr His Cys Ile Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Phe Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

50

<210> 242

<211> 30

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 242

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Trp Leu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Gln Val Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

15

<210> 243

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 243

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Glu
 20 25 30

30

<210> 244

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 244

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Gly Trp Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

45

<210> 245

<211> 30

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 245

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Ile Glu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Val Ile Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 246

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 246

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Gly Gly Ser Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 247

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 247

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ile Thr His Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 248

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 248

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 249

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 249

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Tyr Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr His Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 250

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 250

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 251

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 251

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gln Gly Ser Trp His Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 252

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 252

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Ala Asn Tyr His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 253

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 253

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Met Phe Glu Cys Trp Trp Leu Ala Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 254

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 254

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 255

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 255

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Trp Ser Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Glu Ser Ser Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 256

<211> 30

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 256

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Leu Arg Val Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 257

<211> 30

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 257

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Phe Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35 <210> 258

<211> 30

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 258

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ala Gly Ser Trp Asp Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50 <210> 259

- <211> 30
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 259
- Ser Glu Thr Arg Pro Thr Lys Ala Asp Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
- Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30
- 15 <210> 260
- <211> 30
- <212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 260
- Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Val Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
- Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30
- 30 <210> 261
- <211> 30
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 261
- Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Tyr Trp His Cys Leu Gly Pro
1 5 10 15
- Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Lys Glu Pro Thr Glu
20 25 30
- 45 <210> 262
- <211> 30
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 262

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Gly Leu Leu His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 263

10 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 263

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 264

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 264

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Leu Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Lys Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 265

40 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 265

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Ile Leu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Asp Ile Tyr Asp Thr Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 266

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 266

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ala Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 267

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 267

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Gly Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 268

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 268

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Trp Leu Asp Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 269

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 269

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Asn Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

10 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 270

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 270

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

25 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Trp Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 271

<211> 30

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 271

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

40 Pro Met Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Trp Tyr Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 272

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 272

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Met Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Ala Ser Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 273

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 273

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asn Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 274

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 274

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Arg Trp His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 275

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 275

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Val Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asn Thr Gly Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 276

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 276

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

10

<210> 277

<211> 30

15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 277

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Asp Ile Trp Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

25

<210> 278

<211> 30

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 278

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Asp Pro Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

40

<210> 279

<211> 30

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 279

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Val Val Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 280

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 280

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Val Gly Ser Val His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 281

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 281

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Glu Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 282

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 282

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Gly Trp Leu Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 283

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 283

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Ser Arg Arg His Cys Asn Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 284

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 284

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Phe Val Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 285

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 285

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ala Asp Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 286

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 286

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Met Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 287

<211> 30

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 287

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asp Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 288

<211> 30

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 288

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Tyr Trp His Cys Leu Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Met Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35 <210> 289

<211> 30

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 289

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Leu Arg Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50 <210> 290

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 290

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Val Ser Val His Cys Ala Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 291

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 291

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Val Phe Gln Cys Val Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 292

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 292

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Gly Phe Phe Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 293

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 293

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Pro Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5

<210> 294

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 294

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Arg Ala Pro Thr Glu
20 25 30

20

<210> 295

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 295

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35

<210> 296

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 296

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ala Phe Glu Cys Tyr Trp Tyr Gly Thr Val Pro Thr Glu
20 25 30

50

<210> 297
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 297
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Pro Gly Val Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 298
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 298
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Trp Tyr Cys Leu Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Trp Gln Asp Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 299
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 299
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Gly Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 300
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 300

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Trp His Cys Ala Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Ile Cys Trp Leu Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 301

10 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 301

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Gln Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 302

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 302

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Val Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 303

40 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 303

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Val Gly Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 304

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 304

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Glu Val Ser Trp Glu Cys Arg Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 305

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 305

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Trp Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 306

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 306

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Tyr Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Leu Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 307

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 307

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Val Trp Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 308

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 308

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Met Ala Gly Ser Tyr Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Val Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 309

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 309

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Tyr Val Gln Cys Tyr Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ser Phe Val Cys His Pro Met Val Pro Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 310

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 310
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Phe Val Leu Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Ser Cys Glu Met Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5 <210> 311

<211> 30

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 311
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Asn Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20 <210> 312

<211> 30

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 312
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Ser Trp Glu Cys Phe Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

35 <210> 313

<211> 30

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 313
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Val Ser Tyr Val Cys Lys Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

50 <210> 314

- <211> 30
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 314
- Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Arg Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
- Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30
- 15 <210> 315
- <211> 30
- <212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 315
- Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Ser Val Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
- Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30
- 30 <210> 316
- <211> 30
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 316
- Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
- Pro Thr Phe Glu Cys Trp Tyr Tyr Asp Met Asp Pro Thr Glu
20 25 30
- 45 <210> 317
- <211> 30
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 317

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5

<210> 318

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 318

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Asp Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Leu Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20

<210> 319

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 319

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Phe Leu Asp Pro Thr Glu
20 25 30

35

<210> 320

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 320

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gly Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50

<210> 321

<211> 30

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 321

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Leu Asp Cys Leu Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Ile Cys Arg Ile Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15

<210> 322

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 322

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Val Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

30

<210> 323

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 323

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Asp Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

45

<210> 324

<211> 30

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 324

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Ala Asp Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 325

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 325

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Phe Ser Trp Asp Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 326

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 326

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Val Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 327

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 327

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Val Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 328
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 328
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Val Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Arg Phe Glu Cys Trp Ala Phe Val Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 329
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 329
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Thr Leu His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Ala Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 330
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 330
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Ala Glu Val Trp Val Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 331
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 331

5 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Val Thr Phe His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 332

<211> 30

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 332

20 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ser Asp Phe Asp Trp His Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 333

<211> 30

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 333

35 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Asp Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 334

<211> 30

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 334

50 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asp Gly Asn Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 335
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 335
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Arg Tyr Asp Thr Asp Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 336
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 336
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Pro Trp Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 337
 <211> 30
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 337
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Met Phe Leu Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 45 <210> 338
 <211> 30
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 338

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Leu Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Leu Tyr Asp Val Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5

<210> 339

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 339

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Gln Trp Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Ile Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20

<210> 340

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 340

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35

<210> 341

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 341

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Val Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Gly Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50

<210> 342

<211> 30
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 10 <400> 342
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Asp Gly Thr Trp Phe Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 343
 15 <211> 30
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 25 <400> 343
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Asp Ser Trp His Cys Ala Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 344
 <211> 30
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 344
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Ser Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 <210> 345
 <211> 30
 <212> PRT
 50 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 345

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Ile Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Glu Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 346

<211> 30

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 346

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Ile Val Cys Lys Gly Pro
1 5 10 15
Pro Trp Phe Ser Cys Glu Ile Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 347

<211> 30

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 347

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ala Phe Glu Cys Trp Glu Tyr Leu Gly Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35

<210> 348

<211> 30

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 348

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Phe Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50

<210> 349

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 349

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ala Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Asp Asn Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 350

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 350

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Trp Thr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Ser Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 351

30

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 351

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Glu Trp Tyr Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Ala Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 352

45

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 352

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Gly Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 353

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 353

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Phe Ile Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 354

<211> 30

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 354

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Val Arg Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35 <210> 355

<211> 30

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 355

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Val Pro Glu Pro Thr Glu
20 25 30

50 <210> 356

- <211> 30
- <212> PRT
- 5 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 356
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Thr | Arg | Pro | Thr | Glu | Ala | Gly | Asn | Trp | Leu | Cys | Ser | Gly | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |
| Pro | Ala | Phe | Glu | Cys | Trp | Trp | Phe | Val | Ala | Glu | Pro | Thr | Glu | | |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
- 15 <210> 357
- <211> 30
- <212> PRT
- 20 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 357
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Thr | Arg | Pro | Thr | Glu | Ala | Gly | Ser | Trp | Tyr | Cys | Ser | Gly | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |
| Pro | Thr | Phe | Glu | Cys | Trp | Trp | Tyr | Gly | Thr | Glu | Pro | Thr | Glu | | |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
- 30 <210> 358
- <211> 30
- <212> PRT
- 35 <213> Secuencia artificial
- <220>
- 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
- <400> 358
- | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ser | Glu | Thr | Arg | Pro | Thr | Glu | Ala | Gly | Asp | Trp | Leu | Cys | Ala | Gly | Pro |
| 1 | | | | 5 | | | | 10 | | | | | | 15 | |
| Pro | Thr | Phe | Glu | Cys | Trp | Trp | Trp | Gly | Thr | Asp | Pro | Thr | Glu | | |
| | | | 20 | | | | | 25 | | | | | 30 | | |
- 45 <210> 359
- <211> 30
- <212> PRT
- 50 <213> Secuencia artificial
- <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 359

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Trp His Cys Val Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Phe Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 360

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 360

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Glu Trp Ser Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Trp Asp Met Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 361

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 361

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Tyr Tyr Val Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 362

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 362

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Ser Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 363
 <211> 30
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 363
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Thr Trp Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 15 <210> 364
 <211> 30
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 364
 Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Thr Asp Ser Trp Val Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30
 30 <210> 365
 <211> 20
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 365
 Gly Ser Trp Arg Phe Cys Gly Gly Glu Tyr Ser Phe Gln Val Cys Gln
 1 5 10 15
 Asp Val Ala Pro
 20
 45 <210> 366
 <211> 20
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 366

Gly Ser His His Thr Cys Leu Asp Gly Phe Ala Gly Trp Arg Cys Thr
1 5 10 15

Glu Val Ala Pro
20

5

<210> 367

<211> 20

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 367

Gly Ser Phe Ala Pro Cys Gly Trp Pro Ser Phe Ala Ile Asp Cys Ile
1 5 10 15

Ala Glu Ala Pro
20

20

<210> 368

<211> 20

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 368

Gly Ser Thr Lys Val Cys His Glu Lys Trp Asn Gln Leu Phe Cys His
1 5 10 15

Asn Gln Ala Pro
20

35

<210> 369

<211> 20

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 369

Gly Ser Pro Glu Met Cys Met Met Phe Pro Phe Leu Tyr Pro Cys Asn
1 5 10 15

His His Ala Pro
20

<210> 370

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 370

Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
1 5 10 15

Ala Asn Ala Pro
20

<210> 371

20 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 371

Gly Ser Gln Gln Ile Cys Asp Arg Lys Glu Tyr Arg Phe Gln Ala Cys
1 5 10 15

Leu Ser Asp Ala Pro
20

<210> 372

35 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 372

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

Asn Gln Met Ala Pro
20

<210> 373

50 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 373

Gly Ser Ser Gln Ile Cys Ala Val Tyr Leu Asp Asp Thr His Asn Cys
 1 5 10 15
 Glu Arg His Ala Pro
 20

<210> 374

15 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 374

Gly Ser Ser His Cys Asn Gln Met Ile Thr Pro Trp Gln Asn Cys Gly
 1 5 10 15
 Met Arg Ala Pro
 20

<210> 375

30 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40 <400> 375

Gly Ser Ser Ala Arg Cys Asp Glu Leu Ile Asn Asp Phe His Ser Cys
 1 5 10 15
 Leu Val Met Ala Pro
 20

<210> 376

45 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 376

Gly Ser Arg Phe His Cys Trp Gln Gly Asp Leu Met Gln Thr Tyr Cys
1 5 10 15

Met Pro Met Ala Pro
20

<210> 377

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 377

Gly Ser Gln Asn Asn Cys Glu Tyr Gly Ser Arg Gly Ser Ser Phe Cys
1 5 10 15

Leu Ala Met Ala Pro
20

<210> 378

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 378

Gly Ser Met Asn Met Cys Asp Thr Thr Asp Glu Ile Ser Pro Thr Cys
1 5 10 15

His Pro Ser Ala Pro
20

<210> 379

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 379

Gly Ser Met Leu Gly Cys Leu Phe Glu His Gln Asn Lys Tyr Asp Cys
1 5 10 15

Tyr Val Leu Ala Pro
20

<210> 380

<211> 21
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 380
 Gly Ser Leu Tyr Arg Cys Leu Gly Glu Ala Ser Pro Thr Pro Pro Cys
 1 5 10 15
 Ala Tyr Glu Ala Pro
 20
 15 <210> 381
 <211> 21
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 381
 Gly Ser Gly Met Gly Cys His Gln Val Asn Ile Ser Thr Gly Asp Cys
 1 5 10 15
 Ala Glu Asp Ala Pro
 20
 30 <210> 382
 <211> 21
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 382
 Gly Ser Gly Asp Pro Cys Ser Pro Gly Pro Ser Ile Asn Gly His Cys
 1 5 10 15
 Ser Val Met Ala Pro
 20
 45 <210> 383
 <211> 21
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 383

Gly Ser Phe Trp Asn Cys Thr Thr Asp Leu Gly Ala Met Ser Asp Cys
1 5 10 15
Gly Phe Phe Ala Pro
20

5

<210> 384

<211> 21

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 384

Gly Ser Phe Thr Ala Cys Asn Lys Thr Ser Thr Thr Arg Gln Pro Cys
1 5 10 15
Asn Pro Tyr Ala Pro
20

20

<210> 385

<211> 21

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 385

Gly Ser Glu Leu Phe Cys Phe Tyr His His Gln Gly Tyr Glu Gly Cys
1 5 10 15
Asp Val Leu Ala Pro
20

35

<210> 386

<211> 21

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 386

Gly Ser Asp Met Asn Cys Thr Val Leu Ala Gln Asp Gln Ile Phe Cys
1 5 10 15
Phe Arg Glu Ala Pro
20

50

<210> 387

<211> 21

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 387

Gly Ser Ala Gly Trp Cys Tyr Thr Met Asn Tyr Val Asp Gln Leu Cys
1 5 10 15
Thr Tyr Met Ala Pro
20

15 <210> 388

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 388

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Met Cys Ala Cys Arg Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ala Phe Val Cys Gln Trp Tyr Gly Ser Glu Pro Thr Glu
20 25 30

30 <210> 389

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 389

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Ser Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

45 <210> 390

<211> 22

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 390

Gly Asp Tyr Asp Tyr Cys Asp Phe Asp Leu Glu Thr Tyr Ile Pro Glu
1 5 10 15
Cys His Ser Tyr Asp Pro
20

<210> 391

10 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 391

Gly Asp Asp Phe His Cys Glu Phe Ile Asp Asp Tyr Gln Ser Glu Ile
1 5 10 15
Cys Tyr Phe Asn Asp Pro
20

<210> 392

25 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 392

Gly Asp Leu Leu Val Cys Lys Phe Asp Asp Lys Phe Trp Thr Glu Thr
1 5 10 15
Cys Glu Trp Ala Asp Pro
20

<210> 393

40 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 393

Gly Asp Ser Tyr Asn Cys Ser Trp Asp Ser Lys Thr Phe Glu Val Thr
 1 5 10 15
 Cys Leu Tyr Ala Asp Pro
 20

<210> 394

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 394

Gly Asp Ala Ser Trp Cys Asp Glu Asn Ser Pro Ala Ala Trp Phe Tyr
 1 5 10 15
 Cys Glu Leu Trp Asp Pro
 20

<210> 395

20 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 395

Gly Asp Leu Leu Gly Cys Gly Tyr Gln Glu Lys Gly Gly Glu Tyr Lys
 1 5 10 15
 Cys Arg Phe Asn Asp Pro
 20

<210> 396

35 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 396

Gly Asp Pro Trp Trp Cys Phe Glu Lys Asp Ser Phe Ile Pro Phe Ala
 1 5 10 15
 Cys Trp His His Asp Pro
 20

<210> 397

50 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 397
 Gly Asp Tyr Tyr Gln Cys Gln Phe Ser Lys Asp Met Tyr Ser Glu Arg
 1 5 10 15
 Cys Trp Pro Tyr Asp Pro
 20

<210> 398

15 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 398
 Gly Asp Asn Arg Phe Cys Ser Trp Val Tyr Asn Val Asp Asp Trp Trp
 1 5 10 15
 Cys Val Asp Asn Asp Pro
 20

<210> 399

30 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40 <400> 399
 Gly Asp Tyr Ser Glu Cys Phe Phe Glu Pro Asp Ser Phe Glu Val Lys
 1 5 10 15
 Cys Tyr Asp Arg Asp Pro
 20

<210> 400

45 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 400

Gly Asp Tyr Arg Met Cys Gln Ile Ser Asp Met Trp Gly Asn Tyr Glu
1 5 10 15

Cys Ser Ser Asp Asp Pro
20

<210> 401

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 401

Gly Asp Pro Asp Glu Cys Gln Leu Asn Arg Glu Thr Phe Glu Val Trp
1 5 10 15

Cys Pro Trp His Asp Pro
20

<210> 402

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 402

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

Cys Tyr Asp Asn Asp Pro
20

<210> 403

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 403

Gly Asp His Leu Thr Cys Glu Phe Arg Asp Asp Gly Trp Lys Glu His
1 5 10 15

Cys Trp Trp Ser Asp Pro
20

<210> 404

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 404

Gly Asp Ala Ser Met Cys Tyr Asp Gly Leu Ala Leu Arg Trp Asp Gln
1 5 10 15
Cys Trp Pro His Asp Pro
20

<210> 405

15

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 405

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Gln Cys Trp Cys Tyr Glu Val Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 406

30

<211> 30

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 406

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 407

45

<211> 30

<212> PRT

50

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 407

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gly Glu Ser Asp Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

5

<210> 408

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 408

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Asn Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Trp Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

20

<210> 409

<211> 30

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 409

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ala Cys Arg Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Cys Tyr Asp Met Ala Pro Thr Glu
 20 25 30

35

<210> 410

<211> 30

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 410

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Arg Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Glu Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 411

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 411

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 412

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 412

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Val Ser Val Ser Cys Ser Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 413

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 413

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Asn Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Phe Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 414

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5

<400> 414

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Tyr Cys Gly Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 415

10

<211> 30

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20

<400> 415

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Ser Asn Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 416

25

<211> 30

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35

<400> 416

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Ala Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Arg Ala Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 417

40

<211> 30

<212> PRT

45

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50

<400> 417

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Asp Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 418

5 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 418

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Lys Cys His Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 419

20 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 419

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Lys Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Thr Cys Tyr His Thr Asp Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 420

35 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 420

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

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 421

50 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 421

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

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 422

15 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 422

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asp Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 423

30 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40 <400> 423

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

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Asp Thr Tyr Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 424

45 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 424

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Asn Cys Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Ala Cys Tyr His Ser Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 425

5

<211> 30

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 425

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Gln Cys Trp Cys Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 426

20

<211> 30

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 426

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ala Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 427

35

<211> 30

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 427

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 428

50

<211> 30

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 428

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ile Cys Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ser Met Gly Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 429

<211> 30

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 429

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Gln Gly Gly Asn Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

30 <210> 430

<211> 30

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 430

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Tyr Cys Tyr Thr Leu Asp Pro Thr Glu
20 25 30

45 <210> 431

<211> 30

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 431

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Asp Asn Gly Ser Cys Gln Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

5 <210> 432

<211> 30

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 432

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

20 <210> 433

<211> 30

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 433

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Asn Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Ser Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Val Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

35 <210> 434

<211> 30

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 434

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Cys Tyr Cys Gly Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 435

<211> 30

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 435

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Arg Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Val Gln Glu Pro Thr Glu
20 25 30

15 <210> 436

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 436

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ser Gly Ser Cys Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Gln Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

30 <210> 437

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 437

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Thr Asp Ser Cys His Cys Ile Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

45 <210> 438

<211> 30

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 438

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Phe Cys Arg Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Asp Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 439

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 439

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu His Gly Ser Cys Asn Cys Tyr Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 440

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 440

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Ala Leu Gly Gly Cys Leu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 441

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 441

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Gly Gly Ser Cys Glu Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15
Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
20 25 30

<210> 442

<211> 30

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 442

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Glu Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Ala Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
15 20 25 30

<210> 443

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 443

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Thr Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
30 20 25 30

<210> 444

<211> 30

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 444

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Asp Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
1 5 10 15

Pro Arg Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Gly Thr Glu Pro Thr Glu
45 20 25 30

<210> 445

<211> 30

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 445

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ser Thr Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 446

10 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 446

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys Tyr Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Tyr Ala Glu Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 447

25 <211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 447

Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro
 1 5 10 15
 Pro Thr Phe Glu Cys Trp Cys Phe Glu Pro Glu Pro Thr Glu
 20 25 30

<210> 448

40 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 448

Ser Glu Tyr Pro Thr Trp Val Ser Lys Glu Phe His Glu Cys Ala Gly
1 5 10 15

Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 449

5 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 449

Ala Gln Gln Ala Ser Arg Phe Thr Phe Thr Asp Gly Asp Ser Tyr Trp
1 5 10 15

Trp Phe Glu Asp Phe
20

<210> 450

20 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 450

Ala Gln Ile Gln Gly Ile Gln Lys Thr Glu Gln Gly Glu Phe Tyr Trp
1 5 10 15

Phe Asn Trp Phe Pro Ala
20

<210> 451

35 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 451

Ala Gln Arg Glu Val Glu Glu Pro Tyr Trp Tyr Leu Asp Phe Leu Ser
1 5 10 15

Ser Trp Arg Met His Glu
20

<210> 452

50

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 452

Ala Gln Arg Pro Glu Ala His Tyr Lys Leu Ala Met Ser Tyr Pro Ile
1 5 10 15
Ile Pro Arg Thr Lys Thr
20

<210> 453

15 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 453

Ala Gln Arg Trp Ser Ser Pro Gly Met Ser Gln Ser Phe Val Leu Glu
1 5 10 15
Trp Lys Trp Asn Asp Asn
20

<210> 454

30 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40 <400> 454

Ala Gln Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile His Glu Val Pro Gly
1 5 10 15
Glu Leu Val Ala Met Gln
20

<210> 455

45 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 455

Ala Gln Met Tyr Gln Thr Pro Asp Gly Val Ile Gly Lys Phe Val Asp
1 5 10 15

Trp Met Phe Asn
20

<210> 456

5

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 456

Ala Gln Val Gly Ser Pro Met Leu Pro Ser Trp Phe Ser Phe Glu Ala
1 5 10 15

Asn Trp Ser Ser
20

<210> 457

20

<211> 22

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30

<400> 457

Ala Gln Asn Ala Val Val Pro Pro Pro Met Leu Trp Ser Ile Tyr Trp
1 5 10 15

Asp Tyr Gly Arg Glu Gly
20

<210> 458

35

<211> 22

<212> PRT

40 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45

<400> 458

Ala Gln Pro Tyr Tyr Glu Leu Gln Asp Ala Asp Met Leu Leu Val Val
1 5 10 15

Ala Leu Leu Ser Thr Gly
20

<210> 459

50

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 459

Ala Gln Val Gly Thr Ala Glu Ala Ile Met Phe Ser Asp Val Glu Asp
1 5 10 15
Thr Gly Val His Lys Phe
20

<210> 460

15

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 460

Ala Gln Phe Pro Leu Glu Phe Asp Val Pro Asn Phe Ser Tyr His Trp
1 5 10 15
Leu Val Ser Phe Asn Pro
20

<210> 461

30

<211> 22

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 461

Ala Gln Asp Leu Lys Pro Trp Thr Ala Gly Trp Glu Pro Pro Trp Leu
1 5 10 15
Trp Thr Asp Arg Gly Pro
20

<210> 462

45

<211> 22

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 462

Ala Gln His Gln Tyr Gly Gln Met Met Val Leu His Ile Gln Tyr Asp
1 5 10 15

Met Gly Glu Phe Ile Pro
20

5 <210> 463

<211> 22

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 463

Ala Gln Ser Pro Tyr Ile Phe Pro Ile Asp Asp Ser Gly Arg Gln Ile
1 5 10 15

Phe Val Ile Gln Trp Gly
20

20 <210> 464

<211> 22

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 464

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

Glu Tyr Gly Met Met Val
20

35 <210> 465

<211> 22

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 465

Ala Gln Phe Asp Arg Tyr Trp His Phe Ala Trp Met Asp Val Ser Phe
1 5 10 15

Ser Ser Gly Gln Ser Gly
20

50 <210> 466

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10

<400> 466

Ala Gln Lys Glu Thr Trp Glu Phe Phe Asp Ile Val Tyr Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Trp Lys Phe Asn Ser Pro
 20

<210> 467

15

<211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25

<400> 467

Ala Gln His Ser Val Gln Arg Gln Met Asp Val Trp Met Pro Val Gln
 1 5 10 15
 Phe Met Ala Gly Phe Thr
 20

<210> 468

30

<211> 21

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40

<400> 468

Ala Gln Glu Trp Gln Thr Trp Thr Trp Asn Met Ile Glu Val Ile Ser
 1 5 10 15
 Glu Asn Lys Thr Pro
 20

<210> 469

45

<211> 20

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 469

Ala Gln Gly Phe Glu Leu Trp Val Asp His Thr Arg Asn Phe Phe Ile
1 5 10 15

Ala Ile Ser Pro
20

5 <210> 470

<211> 22

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 470

Ala Gln Ala Tyr Glu Trp Trp Ala Asp Glu Ser Ile Phe Asn His Gly
1 5 10 15

Tyr Tyr Trp Gly His Gln
20

20 <210> 471

<211> 22

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 471

Ala Gln Asp Pro Gly Phe Ser Lys His Ser Met Gly His Gly Tyr Pro
1 5 10 15

Ser Lys Met Asn Trp Gly
20

35 <210> 472

<211> 22

<212> PRT

40

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 472

Ala Gln Glu Trp Glu Arg Glu Tyr Phe Val Asp Gly Phe Trp Gly Ser
1 5 10 15

Trp Phe Gly Ile Pro His
20

<210> 473
 <211> 22
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 473
 Ala Gln Met Gly His His Trp Asp Val Gln Trp Asp Tyr Lys Leu Phe
 1 5 10 15
 His Val Ala Arg Gly Asp
 20
 15 <210> 474
 <211> 22
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 474
 Ala Gln Glu Leu Phe Gln Ile Leu Glu Lys Gln Met Trp Ser Asp Phe
 1 5 10 15
 Met Glu Trp Ala Thr Pro
 20
 30 <210> 475
 <211> 22
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 475
 Ala Gln His Trp Asp Tyr Asp Ser Gly Ser Asp Phe Trp Phe Pro Val
 1 5 10 15
 Phe Phe Leu Glu His His
 20
 45 <210> 476
 <211> 22
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 476

Ala Gln His Gly Tyr Leu Ser Pro Leu Lys Gln Tyr Gln Met Ser His
1 5 10 15
Val Glu Phe Trp Thr Tyr
20

<210> 477

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 477

Ala Gln Phe Ser Gly Leu Val Met Tyr Gly Arg Thr His Glu Val Gln
1 5 10 15
Trp Thr Phe Gly Ser Met
20

<210> 478

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 478

Ala Gln Ala Glu Trp Val Ile Thr Ser Glu Glu Phe Tyr Trp Lys Met
1 5 10 15
Ala Asp Phe Gly Pro Pro
20

<210> 479

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 479

Ala Gln Trp Pro His Asp Gly Leu Val His Trp Gly Glu Val Ile Met
1 5 10 15
Leu Arg Phe

<210> 480
 <211> 22
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 480
 Ala Gln Trp Asn Gln Trp Asp Glu Phe Met Trp Phe Leu Asn Pro Pro
 1 5 10 15
 Pro Ile Gly Leu Met Trp
 20
 15 <210> 481
 <211> 21
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 481
 Ala Gln Asp Asn Thr Ala Asp Gln Met Phe Asn Gly Phe His Val Leu
 1 5 10 15
 Ala Met Tyr Met Val
 20
 30 <210> 482
 <211> 21
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente
 <400> 482
 Ala Gln Ser Asp His Asp His Ala His Trp Gly Val Lys His Trp Pro
 1 5 10 15
 Phe Arg Arg Tyr Gln
 20
 45 <210> 483
 <211> 22
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 483

Ala Gln Leu Phe Gln Tyr Leu Trp His Asp Asp Pro Gln Gly Ala Phe
1 5 10 15

Phe Gln Leu Ser Met Trp
20

5

<210> 484

<211> 22

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 484

Ala Gln His Val Val Thr Leu Thr Leu Ile Gln Met Pro Phe Ala Phe
1 5 10 15

Asn Phe Glu Pro Arg Met
20

20

<210> 485

<211> 22

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 485

Ala Gln Val Gly Glu Ser Leu Asp Asp Gly Trp Thr Phe Phe Ser Asp
1 5 10 15

Lys Trp Phe Asp Phe Phe
20

35

<210> 486

<211> 22

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 486

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

Pro Gly Leu Trp Phe Tyr
20

<210> 487

5 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15 <400> 487

Ala Gln His Met Asp Pro Ala Glu Trp Asp Trp Phe Ile Arg Ile Tyr

1 5 10 15
Ser Pro Val Val Asn Pro
20

<210> 488

20 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

30 <400> 488

Ala Gln Met Trp His Arg Val His Asp Pro Gly Tyr Thr Phe Glu Val
1 5 10 15

Thr Trp Leu Trp Asp Asn
20

<210> 489

35 <211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

45 <400> 489

Ala Gln Trp Asn Trp Asp Met Gly Phe Met Trp Thr Thr Asp Ser Ala
1 5 10 15

Gln Val Gln Pro Ser Met
20

<210> 490

<211> 22

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

10 <400> 490

Ala Gln Lys Thr Trp Phe Leu Glu Ala Asp Leu Phe Gln Met Phe Gln
1 5 10 15

Glu Val Thr Trp Gln Phe
20

<210> 491

15 <211> 22

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

25 <400> 491

Ala Gln Trp Gly Ala Val Asp Asn Asp Trp Tyr Asp Trp Glu Met Glu
1 5 10 15

Gln Ile Trp Met Phe Glu
20

<210> 492

30 <211> 22

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

40 <400> 492

Ala Gln Val Glu Asp Met Ala Thr Val His Phe Lys Phe Asn Pro Ala
1 5 10 15

Thr His Glu Val Ile Trp
20

<210> 493

45 <211> 22

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 493

Ala Gln Arg Asp Tyr Leu Phe Tyr Trp Asn Asp Gly Ser Tyr Gln Pro
1 5 10 15
Trp Gln Val Phe Val Gly
20

5

<210> 494

<211> 22

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 494

Ala Gln Gln Trp Met Phe Gln Ile His Gln Ser Met Ala Trp Pro Tyr
1 5 10 15
Glu Trp Ile Asp Ser Tyr
20

20

<210> 495

<211> 22

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 495

Ala Gln Gly Ile Ala Trp Gln Leu Glu Trp Ser Tyr Met Pro Gln Ser
1 5 10 15
Pro Pro Ser Phe Asp Arg
20

35

<210> 496

<211> 21

40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 496

Ala Gln Gly Gly Arg Tyr Pro Phe Tyr Asp Thr Asp Trp Phe Lys Trp
1 5 10 15
Glu Met Tyr Val Leu
20

50

<210> 497

<211> 28

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 497

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

Gly Gln Val Leu Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

15 <210> 498

<211> 28

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 498

Ser Glu Tyr Asp Thr Leu Leu Phe Gln Arg Thr Gly Glu Val Val Gly
1 5 10 15

Lys Leu Gly Ser Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

30 <210> 499

<211> 28

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 499

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Met Leu Glu Val Pro Gly
1 5 10 15

Ser Trp Met Ala Arg Leu Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

45 <210> 500

<211> 28

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 500

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Ile Phe Gln Phe Tyr Arg Glu Val Pro Gly
1 5 10 15
Val Pro Gly Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 501

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 501

Ser Glu Val Asp Thr Gly Val Gln Leu Leu Thr His Glu Gly Pro Gly
1 5 10 15
Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 502

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 502

Ser Glu Ser Asp Thr Trp Val Phe Gln Leu Ile His Glu Val Pro Ala
1 5 10 15
Ser Val Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 503

<211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 503

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Arg His Gly Val Lys Ala
1 5 10 15
Gln Leu Val Ala Met Arg Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 504

<211> 28

5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400>504

Ser Glu Tyr Asp Ser Arg Val Phe Gln Tyr Ala Pro Glu Val Ala Gly
1 5 10 15
Gln Val Glu Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

15

<210> 505

<211> 28

20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 505

Ser Glu Asp Glu Ser Arg Val Val Gln Phe Gln His Glu Val Ser Gly
1 5 10 15
Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

30

<210> 506

<211> 28

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

<400> 506

Ser Glu Gln Asp Thr Phe Val Phe Met Tyr Asn Gly Glu Val Ser Gly
1 5 10 15
Asp Met Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

45

<210> 507

<211> 28

50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

5 <400> 507

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Arg Arg Gln Val Pro Gly
 1 5 10 15
 Val Leu Glu Thr Met Leu Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 508

10 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

20 <400> 508

Ser Glu Gln Glu Thr Leu Val Phe Ala Val Ile Asp Gly Asp Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 509

25 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

35 <400> 509

Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile His Val Ala Arg Gly
 1 5 10 15
 Glu Met Glu Gly Thr Leu Gly Gly Ser Gly Thr Glu
 20 25

<210> 510

40 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

50 <400> 510

Ser Glu Asp Glu Ser Arg Val Val Gln Phe Gln His Glu Val Ser Gly
1 5 10 15

Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 511

5 <211> 28

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Secuencia peptídica de unión a cMet generada sintéticamente

15

<400> 511

Ser Glu Gln Asp Thr Phe Val Phe Met Tyr Asn Gly Glu Val Ser Gly
1 5 10 15

Asp Met Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr Glu
20 25

<210> 512

20 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Motivo de consenso

30

<220>

<221> VARIANTE

<222> 2, 6, 8

35

<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 512

Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys
1 5

40

<210> 513

<211> 4

45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50

<223> Ligador

<400> 513

Gly Gly Gly Lys
1

55

<210> 514

<211> 24

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Péptido generado sintéticamente

<400> 514

Gly Ser Pro Glu Met Cys Met Met Phe Pro Phe Leu Tyr Pro Cys Asn
1 5 10 15

His His Ala Pro Gly Gly Gly Lys
20

15 <210> 515

<211> 24

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Péptido generado sintéticamente

<400> 515

Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
1 5 10 15

Ala Asn Ala Pro Gly Gly Gly Lys
20

30 <210> 516

<211> 26

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Péptido generado sintéticamente

<400> 516

Ala Gln Glu Trp Glu Arg Glu Tyr Phe Val Asp Gly Phe Trp Gly Ser
1 5 10 15

Trp Phe Gly Ile Pro His Gly Gly Gly Lys
20 25

45 <210> 517

<211> 26

<212> PRT

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Péptido generado sintéticamente

<400> 517

Gly Asp Tyr Ser Glu Cys Phe Phe Glu Pro Asp Ser Phe Glu Val Lys
 1 5 10 15
 Cys Tyr Asp Arg Asp Pro Gly Gly Gly Lys
 20 25

5

<210> 518

<211> 142

10

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Constructo sintético

<220>

20

<221> CDS

<222> (18)...(123)

<220>

25

<221> misc_feature

<222> 45, 47, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 67, 80, 84, 85, 91, 92, 94, 95

30

<223> $n = j = 0,12a + 0,12c + 0,64g + 0,12t$

<220>

<221> misc_feature

35

<222> 46, 54, 61, 66, 78, 85, 97

<223> $n = e = 0,64a + 0,12c + 0,12g + 0,12t$

40

<220>

<221> misc_feature

<222> 50, 53, 56, 57, 62, 68, 90, 93, 96, 98

45

<223> $n = z = 0,12a + 0,12c + 0,12g + 0,64t$

<220>

50

<221> misc_feature

<222> 49, 60, 69, 70, 79

<223> $n = q = 0,12a + 0,64c + 0,12g + 0,12t$

55

<400> 518

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca nnn nnn      50
          Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
          1          5          10

nnn nnn nnn nnn tgt nnn ggt cct cct nnn ttc nnn tgc nnn nnn nnn      98
Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr
          15          20          25

gga acg gag ccg act gaa gct agc g tgactctgac agtctctgt      142
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Ala Ser
          30          35

```

<210> 519

5 <211> 151

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

15 <220>

<221> CDS

20 <222> (18)...(131)

<220>

<221> misc_feature

25 <222> 54, 61, 66, 78, 85, 97, 102, 106

<223> $n = e = 0,64a + 0,12c + 0,12g + 0,12t$

<220>

30

<221> misc_feature

<222> 55, 58, 59, 67, 80, 84, 86, 91, 92, 94, 95, 99, 100, 104, 105, 107

35 <223> $n = j = 0,12a + 0,12c + 0,64g + 0,12t$

<220>

<221> misc_feature

40

<222> 56, 57, 62, 68, 90, 93, 96, 98, 101

<223> $n = z = 0,12a + 0,12c + 0,12g + 0,64t$

45 <220>

<221> misc_feature

<222> 60, 79, 88, 103

50

<223> $n = q = 0,12a + 0,64c + 0,12g + 0,12t$

<400> 519

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca gag gct      50
                Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
                1          5          10

ggt nnn nnn nnn tgt nnn ggt cct cct nnn ttc nnn tgc nnn nnn nnn      98
Gly Ser Trp His Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp Trp Tyr
                15          20          25

nnn nnn nnn ccg act gaa cgt cct agt gct agc gtgactctga cagtctctgt    151
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Arg Pro Ser Ala Ser
                30          35

```

<210> 520

5 <211> 142

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Constructo sintético

15 <220>

<221> CDS

<222> (18) ... (122)

20 <220>

<221> misc_feature

25 <222> 45, 47, 48, 51, 52, 55, 62, 68, 79, 80, 85, 90, 92, 95,

<223> $n = j = 0,12a + 0,12c + 0,64g + 0,12t$

30 <220>

<221> misc_feature

<222> 46, 54, 57, 61, 66, 67, 84, 93, 97

35 <223> $n = e = 0,64a + 0,12c + 0,12g + 0,12t$

<220>

<221> misc_feature

40 <222> 50, 53, 56, 58, 59, 78, 86, 94, 96, 98

<223> $n = z = 0,12a + 0,12c + 0,12g + 0,64t$

45 <220>

<221> misc_feature

<222> 49, 60, 91

50 <223> $n = q = 0,12a + 0,64c + 0,12g + 0,12t$

<400> 520

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca nnn nnn      50
                Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
                1      5      10

nnn nnn nnn nnn tgc nnn ggt cct cct nnn ttc nnn tgt nnn nnn nnn      98
Gly Ser Ile Gln Cys Lys Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met Tyr
                15      20      25

gga acg gag ccg act gaa gct agc gtgactctga cagtctctgt      142
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Ala Ser
                30      35

```

<210> 521

5 <211> 151

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Constructo sintético

15 <220>

<221> CDS

20 <222> (18)...(131)

<220>

<221> misc_feature

25 <222> 54, 57, 61, 66, 67, 84, 93, 97, 102, 106

<223> $n = e = 0,64a + 0,12c + 0,12g + 0,12t$

<220>

30 <221> misc_feature

<222> 55, 62, 68, 79, 80, 85, 90, 92, 95, 99, 100, 104, 105, 107

35 <223> $n = j = 0,12a + 0,12c + 0,64g + 0,12t$

<220>

<221> misc_feature

40 <222> 56, 58, 59, 78, 86, 94, 96, 98, 101

<223> $n = z = 0,12a + 0,12c + 0,12g + 0,64t$

45 <220>

<221> misc_feature

<222> 60, 91, 103

50 <223> $n = q = 0,12a + 0,64c + 0,12g + 0,12t$

<400> 521

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca gag gcc      50
                Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
                1      5      10

ggt nnn nnn nnn tgc nnn ggt cct cct nnn ttc nnn tgt nnn nnn nnn      98
Gly Ser Ile Gln Cys Lys Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met Tyr
                15      20      25

nnn nnn nnn ccg act gaa cgt cct agt gct agc gtgactctga cagtctctgt    151
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Arg Pro Ser Ala Ser
                30      35

```

<210> 522

5 <211> 151

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

15 <220>

<221> CDS

20 <222> (18)...(131)

<220>

<221> misc_feature

25 <222> 54, 56, 57, 59, 62, 80, 93, 97, 101

<223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T

<220>

30

<221> misc_feature

<222> 55, 58, 66, 67, 78, 85, 91, 92, 96, 102, 106

35 <223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T

<220>

<221> misc_feature

40

<222> 60, 61, 68, 84, 86, 94, 95, 98, 99, 100, 104, 105, 107

<223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T

45 <220>

<221> misc_feature

<222> 79, 90, 103

50

<223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T

<400> 522

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca gag gct      50
                Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
                1      5      10

ggt nnn nnn nnn tgc nnn ggt cct cct nnn ttc nnn tgt nnn nnn nnn      98
Gly Tyr tyr Gly Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Gln Trp Met
                15      20      25

nnn nnn nnn ccg act gaa cgt cct agt gct agc gtgactctga cagtctctgt    151
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Arg Pro Ser Ala Ser
                30      35

```

<210> 523

5 <211> 151

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Constructo sintético

15 <220>

<221> CDS

<222> (18)...(131)

20 <220>

<221> misc_feature

25 <222> 54, 74, 86, 91, 99, 100, 104, 105, 107

<223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

<220>

30 <221> misc_feature

<222> 55, 59, 62, 67, 72, 73, 79, 92, 93, 103

35 <223> $n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$

<220>

<221> misc_feature

40 <222> 56-58, 60, 61, 66, 68, 80, 85, 94-96, 98, 101

<223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$

45 <220>

<221> misc_feature

<222> 78, 84, 90, 97, 102, 106

50 <223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$

<400> 523

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca gag gct      50
                Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
                1          5          10

ggt nnn nnn nnn tgt nnn ggt nnn cct nnn ttc nnn tgc nnn nnn nnn      98
Gly Ala Phe Phe Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys Ser Leu Tyr
          15          20          25

nnn nnn nnn ccg act gaa cgt cct agt gct agc gtgactctga cagtctctgt    151
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Arg Pro Ser Ala Ser
          30          35

```

<210> 524

5 <211> 142

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Constructo sintético

15 <220>

<221> CDS

<222> (18)...(122)

20 <220>

<221> misc_feature

25 <222> 45, 47, 48, 51, 52, 56, 62, 66, 74, 79, 84, 91, 92, 95

<223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

30 <220>

<221> misc_feature

<222> 46, 55, 60, 61, 78, 93, 96

35 <223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$

<220>

<221> misc_feature

40 <222> 49, 54, 59, 67, 72, 73, 77, 85, 86, 97, 98

<223> $n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$

45 <220>

<221> misc_feature

<222> 50, 53, 57, 58, 68, 90, 94

50 <223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$

<400> 524

```

ctcagcagtc actgtct tcc atg ggt tct gaa act cgc cct aca nnn nnn      50
          Ser Met Gly Ser Glu Thr Arg Pro Thr Glu Ala
          1          5          10

nnn nnn nnn nnn tgt nnn ggt nnn ccg nnn ttc nnn tgt nnn nnn nnn      98
Gly Gln Phe Lys Cys Ala Gly Pro Pro Ser Phe Ala Cys Trp Met Thr
          15          20          25

gga acg gag ccg act gaa gct agc gtgactctga cagtctctgt      142
Gly Thr Glu Pro Thr Glu Ala Ser
          30          35

```

<210> 525

5 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Motivo de consenso

15

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

20

<223> Xaa = Phe, Leu, Ser, Trp o Tyr

<220>

25

<221> VARIANTE

<222> 4

<223> Xaa = Ile, Tyr, His o Thr

30

<220>

<221> VARIANTE

35

<222> 5

<223> Xaa = Ile, Leu, Met, Phe o Ser, preferiblemente Ile

<220>

40

<221> VARIANTE

<222> 7

45

<223> Xaa = Pro, Arg, Trp o Glu, preferiblemente Trp o Pro

<220>

<221> VARIANTE

50

<222> 8

<223> xaa = Trp, Tyr, Glu, Pro, Leu, Thr o Gly

55

<220>

<221> VARIANTE

<222> 9

5 <223> xaa = Ser, Thr, Asp, Phe, Glu, Trp, Gly o Gln

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> 10

<223> xaa =Phe, Trp, Asn, Gln, Glu, Arg o Ala

15 <220>

<221> VARIANTE

<222> 12

20 <223> xaa =Gly, Asn, His, Arg, Met, Ile, Asp, Val o Thr

<220>

25 <221> VARIANTE

<222> 13

<223> Xaa = Ser, Lys, Phe, Met, Thr, Asp o Leu

30 <220>

<221> VARIANTE

35 <222> 14

<223> Xaa = Ser, Pro, Thr, Leu, Tyr, Asn, His, Gln o Trp

<400> 525

Gly Ser Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Ala Pro

1 5 10 15

40 Gly Gly Lys

<210> 526

<211> 22

45 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<223> Motivo de consenso

<220>

55 <221> VARIANTE

<222> 3

60 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Val, Trp, Thr, Lys, Gln

<220>

<221> VARIANTE

<222> 4
 5 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr, Leu, Phe, Thr
 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 5
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Glu, Phe, Ile, Leu, Ser
 <220>
 15 <221> VARIANTE
 <222> 7
 20 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Asn, Gln
 <220>
 <221> VARIANTE
 25 <222> 8
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Leu, Glu
 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 9
 35 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Ser, Tyr
 <220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> 10
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Met, Pro
 45 <220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> 11
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Met, Ser, Trp
 <220>
 55 <221> VARIANTE
 <222> 12
 60 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Phe, Leu, Val
 <220>
 <221> VARIANTE
 65 <222> 14

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Asp, Trp

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 15

10 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Phe, Met

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> 16

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Gln, Trp, Leu

20 <400> 526

Ala Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Gly Thr Gly Gly Gly Lys

20

<210> 527

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Motivo de consenso

35 <220>

<221> VARIANTE

<222> 2

40 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Ser, Tyr o Trp

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Thr o Phe

50 <220>

<221> VARIANTE

55 <222> 4

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, His o Phe

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> 6

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ala, Lys, Ser o Thr

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> 8

10 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Pro o Trp

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> 10

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr o Ser

20 <220>

<221> VARIANTE

25 <222> 12

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Ser

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> 14

35 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr o Ile

<220>

<221> VARIANTE

40 <222> 15

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr, Met o Glu

45 <220>

<221> VARIANTE

<222> 16

50 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr

<400> 527

Gly Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Xaa Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Xaa Xaa

1 5 10 15

Gly Thr

55 <210> 528

<211> 22

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivo de consenso

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 2

10 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Arg, Ile, Asp o Asn

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> 3

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Lew, Phe, Val o Ile

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> 4

25 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His, Tyr, Leu, Gln, Asn o Val

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> 6

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Lys o Leu

35 <220>

<221> VARIANTE

40 <222> 10

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Ser, Ala o Trp

<220>

45 <221> VARIANTE

<222> 12

50 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Ser

<220>

<221> VARIANTE

55 <222> 14

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp

60 <220>

<221> VARIANTE

<222> 15

65 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Ser o Leu

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> 16

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr o Phe

10 <220>

<221> VARIANTE

<222> 17

15 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Gly, Val o Glu

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> 18

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Pro, Met o Ser

25 <220>

<221> VARIANTE

30 <222> 19

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Gly

<400> 528

Gly	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Gly	Pro	Pro	Xaa	Phe	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	
Xaa	Xaa	Xaa	Pro	Thr	Glu										
			20												

35 <210> 529

<211> 20

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Motivo de consenso

<220>

50 <221> VARIANTE

<222> 2

55 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Asp o Val

<220>

<221> VARIANTE

60 <222> 3

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ala, Asp, Gly, Ser o Val

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 4

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Val, Asp o Ser

10 <220>

<221> VARIANTE

<222> 5

15 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Asn, Arg, Thr o Gly

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> 6

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp

25 <220>

<221> VARIANTE

30 <222> 7

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His o Gln

<220>

35 <221> VARIANTE

<222> 9

40 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Asn o Lys

<220>

<221> VARIANTE

45 <222> 13

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr

50 <220>

<221> VARIANTE

<222> 15

55 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> 17

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp

65 <220>

<221> VARIANTE
 <222> 18
 5 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp o Ser
 <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> 19
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr o Phe
 15 <400> 529
 Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Gly
 20
 <210> 530
 20 <211> 19
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Motivo de consenso
 30 <220>
 <221> VARIANTE
 35 <222> 2
 <223> Xaa = Trp, His, Phe, Thr o Pro
 <220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> 3
 45 <223> Xaa = Arg, His, Ala, Lys, Glu o Phe
 <220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> 4
 <223> Xaa = Phe, Thr, Pro, Val o Met
 55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 60 <223> Xaa = Phe, Leu, His, Met o Trp

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 7
 <223> Xaa = Gly, Asp, Trp, Glu, Met o Arg
 <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> 8
 15 <223> Xaa = Glu, Gly, Pro, Lys, Phe o Ile
 <220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> 9
 <223> Xaa = Tyr, Phe, Ser, Trp, Pro o Asp
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 30 <223> Xaa = Ser, Ala, Phe, Asn o Arg
 <220>
 35 <221> VARIANTE
 <222> 11
 <223> Xaa = Phe, Gly, Ala, Gln o Leu
 40 <220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> 12
 <223> Xaa = Gln, Trp, Ile, Leu, Tyr o Gly
 <220>
 50 <221> VARIANTE
 <222> 13
 55 <223> Xaa = Val, Arg, Asp, Phe, Pro o Tyr
 <220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> 15
 <223> Xaa = Gln, Thr, Ile, His o Asn
 65 <220>

- <221> VARIANTE
- <222> 16
- 5 <223> Xaa = Asp, Glu, Ala, Asn o His
- <220>
- <221> VARIANTE
- 10 <222> 17
- <223> Xaa = Val, Glu, Gln, His o Asn
- 15 <400> 531
- Ser Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
1 5 10 15
- Xaa Ala Pro
- <210> 531
- 20 <211> 15
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 25 <220>
- <223> Péptido generado sintéticamente
- 30 <400> 531
- Tyr Tyr Gly Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Gln Trp Met
1 5 10 15
- <210> 532
- 35 <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 40 <220>
- <223> Motivo de consenso
- 45 <220>
- <221> VARIANTE
- <222> 2
- 50 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser, Phe, Gly, Met o Gln
- <220>
- 55 <221> VARIANTE
- <222> 3
- <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Met, Leu, Asn o Gln
- 60 <220>

5 <221> VARIANTE
 <222> 4
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asn, Gly, His, Ile o Arg
 <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Leu, Asn, Thr o Trp
 15 <220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> 7
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gln, Thr, Arg, Val o Tyr
 <220>
 25 <221> VARIANTE
 <222> 8
 30 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Glu, Leu, Met o Thr
 <220>
 <221> VARIANTE
 35 <222> 9
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ala, Asp, His, Ile, Leu, Asn o Ser
 40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 45 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gln, Arg, Ser, Thr o Tyr
 <220>
 50 <221> VARIANTE
 <222> 11
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Gly, Ile o Pro
 55 <220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> 12
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Phe o Gln
 <220>
 65 <221> VARIANTE

<222> 13

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gln, Phe, His, Pro, Ser o Tyr

<220>

<221> VARIANTE

<222> 14

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Phe, Asn, Pro o Ser

<220>

<221> VARIANTE

<222> 16

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Leu, Ala, Gly, Asn o Ser

<220>

<221> VARIANTE

<222> 17

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Val, Pro, Arg o Tyr

<220>

<221> VARIANTE

<222> 18

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Met, Asp, Glu o Leu

<400> 532

Ser Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa

1 5 10 15

Xaa Xaa Ala Pro

20

<210> 533

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivo de consenso

<220>

<221> VARIANTE

<222> 2

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr, Ala, His, Leu o Pro

<220>

- <221> VARIANTE
- <222> 3
- 5 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Leu, Arg, Ser, Asp o Tyr
- <220>
- <221> VARIANTE
- 10 <222> 4
- <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Met o Trp
- 15 <220>
- <221> VARIANTE
- <222> 6
- 20 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Gln, Asp, Phe o Ser
- <220>
- 25 <221> VARIANTE
- <222> 7
- <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Phe, Ile, Trp o Glu
- 30 <220>
- <221> VARIANTE
- 35 <222> 8
- <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Ser o Asn
- <220>
- 40 <221> VARIANTE
- <222> 9
- 45 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Ser o Leu
- <220>
- <221> VARIANTE
- 50 <222> 10
- <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Lys o Glu
- 55 <220>
- <221> VARIANTE
- <222> 11
- 60 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Phe o Gly
- <220>
- 65 <221> VARIANTE

<222> 12

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Phe, Trp, Tyr o Gly

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> 13

10 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Ser o Trp

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> 14

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu, Val, Phe o Tyr

20 <220>

<221> VARIANTE

25 <222> 15

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr, Glu, Lys o Val

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> 17

35 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp o Glu

<220>

<221> VARIANTE

40 <222> 18

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Asp, Trp, Phe, Pro o Ser

45 <220>

<221> VARIANTE

<222> 19

50 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de C, preferiblemente Asn, Ile o Ala

<400> 533

Asp	Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Cys
1				5				10						15	
Xaa	Xaa	Xaa	Asp	Pro											
			20												

55 <210> 534

<211> 20

60 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Motivo a modo de ejemplo

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2

10 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser
 <220>
 <221> VARIANTE

15 <222> 4
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His, Tyr o Asn

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6

25 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser o Gly
 <220>
 <221> VARIANTE

30 <222> 10
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr
 <220>
 <221> VARIANTE

35 <222> 12
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu

40 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 14

45 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp
 <220>
 <221> VARIANTE

50 <222> 16
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr

55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 17

60
 65

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly, Asp, Ala, Glu o Ser

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 18

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr o Ser

10

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> 19

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu o Asp

<400> 534

Gly Xaa Cys Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa Xaa Pro
 20

20

<210> 535

<211> 20

25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Motivo a modo de ejemplo

<220>

35

<221> VARIANTE

<222> 2

40 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Glu

<220>

<221> VARIANTE

45

<222> 3

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys preferiblemente Ala, Ser, Glu o Gly

50 <220>

<221> VARIANTE

<222> 4

55

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Gly

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> 5

<223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser
 <220>
 5 <221> VARIANTE
 <222> 7
 10 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente His
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 9
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Ser
 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 13
 25 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Thr
 <220>
 30 <221> VARIANTE
 <222> 17
 <223> Xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Trp, Tyr o Phe
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> 19
 <223> xaa = cualquier aminoácido distinto de Cys, preferiblemente Tyr o Phe
 <400> 536
 Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Xaa Phe Glu Cys
 1 5 10 15
 Xaa Cys Xaa Gly
 20
 45 <210> 536
 <211> 15
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Péptido generado sintéticamente
 <400> 536
 Ala Phe Phe Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys Ser Leu Tyr
 1 5 10 15
 60

<210> 537
 <211> 15
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Péptido generado sintéticamente
 <400> 537
 Ser Ile Gln Cys Lys Gly Pro Pro Trp Phe Ser Cys Ala Met Tyr
 1 5 10 15
 15 <210> 538
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Motivo a modo de ejemplo
 <220>
 30 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = Phe, Leu, Ser, Trp, Tyr o Met
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> 2
 <223> Xaa = Ile, Tyr, His, Thr o Asn
 <220>
 45 <221> VARIANTE
 <222> 3
 50 <223> Xaa = Ile, Leu, Asp, Met, Phe o Ser
 <220>
 <221> VARIANTE
 55 <222> 5
 <223> Xaa = Arg, Asn, Glu, Pro o Trp
 60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 65

<223> Xaa = Glu, Gly, Leu, Pro, Thr, Trp o Tyr
 <220>
 5 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = Asp, Gln, Glu, Gly, Phe, Ser, Thr o Trp
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 8
 <223> Xaa = Ala, Arg, Asn, Gln, Glu, Gly, Phe o Trp
 <220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> 10
 25 <223> Xaa = Gly, Asn, His, Arg, Met, Ile, Asp, Val o Thr
 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> 11
 <223> Xaa = Ser, Lys, Phe, Met, Thr, Asp o Leu
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 12
 40 <223> Xaa = Ser, Pro, Thr, Leu, Tyr, Asn, His, Glu o Trp
 <400> 538
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 45 <210> 539
 <211> 14
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Motivo a modo de ejemplo
 <220>
 60 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = Gly, Val, Trp, Thr, Lys o Gln
 65

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 2
 <223> Xaa = Trp, Tyr, Leu, Phe o Thr
 <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> 3
 15 <223> Xaa = Trp, Glu, Phe, Ile, Leu o Ser
 <220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> 5
 <223> Xaa = Asn, Gln o Glu
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 30 <223> Xaa = Leu, Glu o Trp
 <220>
 35 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = Glu, Ser o Tyr
 40 <220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> 8
 <223> Xaa = Glu, Met o Pro
 <220>
 50 <221> VARIANTE
 <222> 9
 55 <223> Xaa = Met, Ser o Trp
 <220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> 10
 <223> Xaa = Leu, Phe o Val
 65 <220>

<221> VARIANTE
 <222> 12
 5 <223> Xaa = Asp, Glu o Trp
 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 13
 <223> Xaa = Met, Phe o Trp
 15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 14
 20 <223> Xaa = Gln, Leu o Trp
 <400> 539
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 25 <210> 540
 <211> 14
 30 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 35 <223> Motivo a modo de ejemplo
 <220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> 1
 <223> Xaa = Glu, Ser o Trp
 45 <220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> 2
 <223> Xaa = Phe-Thr o Trp
 <220>
 55 <221> VARIANTE
 <222> 3
 60 <223> Xaa = His, Phe o Trp
 <220>
 <221> VARIANTE
 65

<222> 5

<223> Xaa = Ala, Lys, Ser o Thr

5 <220>

<221> VARIANTE

<222> 7

10 <223> Xaa = Pro o Trp

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> 9

<223> Xaa = Ser o Thr

20 <220>

<221> VARIANTE

25 <222> 11

<223> Xaa = Glu o Ser

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> 13

35 <223> Xaa = Ile, Trp o Tyr

<220>

<221> VARIANTE

40 <222> 14

<223> Xaa = Glu, Met o Tyr

45 <400> 540

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Gly Xaa Pro Xaa Phe Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10

<210> 541

50 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Motivo a modo de ejemplo

60 <220>

<221> VARIANTE

<222> 1

65

<223> Xaa = Arg, Asp, Asn, Ile o Ser
 <220>
 5 <221> VARIANTE
 <222> 2
 <223> Xaa = Leu, Ile, Phe, Trp o Val
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 3
 <223> Xaa = Asn, Gln, His, Leu, Tyr o Val
 <220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> 5
 25 <223> Xaa = Leu, Lys o Ser
 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> 9
 <223> Xaa = Ala, Ser, Thr o Trp
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 11
 40 <223> Xaa = Glu o Ser
 <220>
 45 <221> VARIANTE
 <222> 14
 <223> Xaa = Leu, Ser o Trp
 50 <220>
 <221> VARIANTE
 55 <222> 15
 <223> Xaa = Phe o Tyr
 <220>
 60 <221> VARIANTE
 <222> 16
 65 <223> Xaa = Asp, Glu, Gly o Val

<220>

<221> VARIANTE

5 <222> 17

<223> Xaa = Met, Pro, Thr o Ser

<220>

10 <221> VARIANTE

<222> 18

15 <223> Xaa = Glu o Gly

<400> 541

Xaa	Xaa	Xaa	Cys	Xaa	Gly	Pro	Pro	Xaa	Phe	Xaa	Cys	Trp	Xaa	Xaa	Xaa
1				5					10					15	

Xaa Xaa

20 <210> 542

<211> 18

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Motivo a modo de ejemplo

<220>

<221> VARIANTE

35 <222> 1

<223> Xaa = Asp, Glu o Val

40 <220>

<221> VARIANTE

<222> 2

45 <223> Xaa = Ala, Asp, Gly, Ser o Val

<220>

50 <221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = Asp, Gly, Ser o Val

55 <220>

<221> VARIANTE

60 <222> 4

<223> Xaa = Arg, Asn, Gly, Ser o Thr

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 6
 <223> Xaa = Gln o His
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 15 <223> Xaa = Asn, Lys o Ser
 <220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> 17
 <223> Xaa = Ser o Trp
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> 18
 <223> Xaa = Phe o Tyr
 <400> 542
 Xaa Xaa Xaa Xaa Trp Xaa Cys Xaa Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Trp
 1 5 10 15
 35 Xaa Xaa
 <210> 543
 <211> 16
 40 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <223> Motivo a modo de ejemplo
 <220>
 50 <221> VARIANTE
 <222> 1
 55 <223> Xaa = His, Phe, Pro, Thr o Trp
 <220>
 <221> VARIANTE
 60 <222> 2
 <223> Xaa = Ala, Arg, Glu, His, Lys o Phe

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 3
 <223> Xaa = Met, Phe, Pro, Thr o Val
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 5
 15 <223> Xaa = His, Leu, Met, Phe o Trp
 <220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> 6
 <223> xaa = Arg, Asp, Glu, Gly, Met o Trp
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> 7
 <223> Xaa = Glu, Gly, Ile, Lys, Phe o Pro
 <220>
 35 <221> VARIANTE
 <222> 8
 40 <223> Xaa = Asp, Phe, Pro, Ser, Trp o Tyr
 <220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> 9
 <223> Xaa = Ala, Arg, Asn, Phe o Ser
 50 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 10
 55 <223> Xaa = Ala, Gln, Gly, Leu o Phe
 <220>
 60 <221> VARIANTE
 <222> 11
 <223> Xaa = Gln, Gly, Ile, Leu, Trp o Tyr
 65 <220>

<221> VARIANTE
 <222> 12
 5 <223> Xaa = Arg, Asp, Phe, Pro, Tyr o Val
 <220>
 10 <221> VARIANTE
 <222> 14
 <223> Xaa = Asn, Gln, His, Ile o Thr
 15 <220>
 <221> VARIANTE
 20 <222> 15
 <223> Xaa = Ala, Asn, Asp, Glu o His
 <220>
 25 <221> VARIANTE
 <222> 16
 30 <223> Xaa = Asn, Gln, Glu, His o Val
 <400> 543
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15
 35 <210> 544
 <211> 17
 <212> PRT
 40 <213> Secuencia artificial
 <220>
 45 <223> Motivo a modo de ejemplo
 <220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> 1
 <223> Xaa = Gln, Gly, Met, Phe o Ser
 55 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 2
 60 <223> Xaa = Asn, Gln, Leu o Met
 <220>
 65 <221> VARIANTE

<222> 3
 <223> Xaa = Arg, Asn, Gly, His o Ile
 5 <220>
 <221> VARIANTE
 10 <222> 5
 <223> Xaa = Asn, Asp, Leu, Thr o Trp
 <220>
 15 <221> VARIANTE
 <222> 6
 20 <223> Xaa = Arg, Gln, Thr, Tyr o Val
 <220>
 <221> VARIANTE
 25 <222> 7
 <223> Xaa = Glu, Gly, Leu, Met o Thr
 30 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 8
 35 <223> Xaa = Ala, Asn, Asp, His, Ile, Leu o Ser
 <220>
 40 <221> VARIANTE
 <222> 9
 <223> Xaa = Arg, Gln, Ser, Thr o Tyr
 45 <220>
 <221> VARIANTE
 50 <222> 10
 <223> Xaa = Asp, Gly, Ile o Phe
 <220>
 55 <221> VARIANTE
 <222> 11
 60 <223> Xaa = Gln, Phe o Thr
 <220>
 <221> VARIANTE
 65 <222> 12

<223> Xaa = Gln, His, Phe, Pro, Ser o Tyr

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 13

10 <223> Xaa = Asn, Asp, Phe, Pro o Ser

<220>

<221> VARIANTE

15 <222> 15

<223> Xaa = Ala, Asn, Gly, Leu o Ser

20 <220>

<221> VARIANTE

<222> 16

25 <223> Xaa = Arg, Pro, Ser o Val

<220>

30 <221> VARIANTE

<222> 17

<223> Xaa = Asp, Glu, Leu o Met

35 <400> 544

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa

1 5 10 15

Xaa

<210> 545

40 <211> 18

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Motivo a modo de ejemplo

50 <220>

<221> VARIANTE

55 <222> 1

<223> Xaa = Ala, His, Leu, Pro o Tyr

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> 2

<223> Xaa = Arg, Asp, Leu, Ser o Tyr
 <220>
 5 <221> VARIANTE
 <222> 3
 10 <223> Xaa = Glu, Met o Trp
 <220>
 <221> VARIANTE
 15 <222> 5
 <223> Xaa = Asp, Gln, Glu, Phe o Ser
 20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 6
 25 <223> Xaa = Glu, Ile, Phe o Trp
 <220>
 30 <221> VARIANTE
 <222> 7
 <223> Xaa = Asn, Asp o Ser
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> 8
 <223> Xaa = Asn, Asp o Leu
 <220>
 45 <221> VARIANTE
 <222> 9
 50 <223> Xaa = Asp, Glu o Lys
 <220>
 <221> VARIANTE
 55 <222> 10
 <223> Xaa = Gly, Phe o Thr
 60 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 11
 65 <223> Xaa = Gly, Phe, Trp o Tyr

<220>
 <221> VARIANTE
 5 <222> 12
 <223> Xaa = Glu, Ser o Trp
 10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 13
 15 <223> Xaa = Glu, Phe, Tyr o Val
 <220>
 20 <221> VARIANTE
 <222> 14
 <223> Xaa = Glu, Lys, Thr o Val
 25 <220>
 <221> VARIANTE
 30 <222> 16
 <223> Xaa = Glu o Trp
 <220>
 35 <221> VARIANTE
 <222> 17
 40 <223> Xaa = Asp, Phe, Pro, Ser o Trp
 <220>
 <221> VARIANTE
 45 <222> 18
 <223> Xaa = Ala, Asn o Ile
 50 <400> 545
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa
 <210> 546
 55 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>

<223> Péptido generado sintéticamente

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = Asn, His o Tyr

10 <220>

<221> VARIANTE

15 <222> 5

<223> Xaa = Gly o Ser

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> 16

25 <223> xaa = Ala, Asp, Glu, Gly o Ser

<220>

<221> VARIANTE

30 <222> 17

<223> Xaa = Ser o Thr

35 <220>

<221> VARIANTE

<222> 18

40 <223> Xaa = Asp o Glu

<400> 546

Ser	Cys	Xaa	Cys	Xaa	Gly	Pro	Pro	Thr	Phe	Glu	Cys	Trp	Cys	Tyr	Xaa
1				5					10					15	

Xaa Xaa

45 <210> 547

<211> 18

50 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Péptido generado sintéticamente

<220>

60 <221> VARIANTE

<222> 2

<223> Xaa = Ala, Glu, Gly o Ser

<220>

5 <221> VARIANTE

<222> 16

<223> xaa = Phe, Trp o Tyr

10 <220>

<221> VARIANTE

15 <222> 18

<223> Xaa = Phe o Tyr

<400> 547

Glu Xaa Gly Ser Cys His Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys Xaa

1 5 10 15

20 Cys Xaa

<210> 548

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Péptido generado sintéticamente

<400> 548

Cys Lys Gly Pro Pro Thr Phe Glu Cys

1 5

35 <210> 549

<211> 9

40 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Péptido generado sintéticamente

<400> 549

Cys Ser Gly Pro Pro Thr Phe Met Cys

1 5

50 <210> 550

<211> 119

55 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Constructo sintético

<220>

5 <221> misc_feature

<222> 25, 27, 30, 33-34, 38, 40-42, 46-48, 50-51, 54, 59

<223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$

10 <220>

<221> misc_feature

15 <222> 26, 29, 31, 44, 49, 53, 56

<223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$

<220>

20 <221> misc_feature

<222> 28, 35-37, 39, 45, 55, 57-58, 60, 63

25 <223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

<220>

<221> misc_feature

30 <222> 32, 43, 52, 61-62

<223> $n = q = 0,12A + 0,64c + 0,12G + 0,12T$

35 <220>

<221> CDS

<222> (10)...(108)

40 <400> 550

tca	ctg	tct	tcc	atg	ggt	tct	gaa	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	51
			Ser	Met	Gly	Ser	Glu	Tyr	Asp	Thr	Trp	Val	Phe	Gln	Phe	Ile		
			1				5					10						
nnn	nnn	nnn	nnn	ggt	gag	ctg	ggt	gct	atg	cag	ggt	ggt	agt	ggt	act		99	
His	Glu	Val	Pro	Gly	Glu	Leu	Val	Ala	Met	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Thr			
15				20				25						30				
gaa	gct	agc	gtg	act	ctg	ac										119		
Glu	Ala	Ser																

<210> 551

45 <211> 119

<212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

55 <220>

<221> CDS

<222> (10)...(108)

5 <220>

<221> misc_feature

<222> 25, 27, 34, 38, 46-48, 50-51, 54, 66, 71, 74

10 <223> N = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T

<220>

15 <221> misc_feature

<222> 26, 44, 49, 53, 68

<223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T

20 <220>

<221> misc_feature

25 <222> 35-37, 39, 45, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78

<223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T

<220>

30 <221> misc_feature

<222> 43, 52, 61-62, 70, 77

35 <223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T

<400> 551

tca	ctg	tct	tcc	atg	ggt	tct	gaa	nnn	gat	act	nnn	nnn	ttt	nnn	nnn	nnn	51
			Ser	Met	Gly	Ser	Glu	Tyr	Asp	Thr	Trp	Val	Phe	Gln	Phe	Ile	
			1				5					10					
nnn	gag	gtt	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	nnn	atg	caa	ggt	ggt	agt	ggt	act		99
His	Glu	Val	Pro	Gly	Glu	Leu	Val	Ala	Met	Gln	Gly	Gly	Ser	Gly	Thr		
15					20				25					30			
gaa	gct	agc	gtg	act	ctg	ac											119
Glu	Ala	Ser															

40 <210> 552

<211> 119

<212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Constructo sintético

<220>

<221> CDS

55 <222> (10)...(108)

```

5  <220>
    <221> misc_feature
    <222> 49, 53, 56, 68, 79,
    <223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T
10 <220>
    <221> misc_feature
    <222> 50-51, 54, 59-60, 66, 71, 74, 80, 83-84
    <223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T
15 <220>
    <221> misc_feature
    <222> 52, 61-62, 70, 77, 82
    <223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T
20 <220>
    <221> misc_feature
    <222> 55, 57-58, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78, 81
    <223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T
25 <400> 552
    tca ctg tct tcc atg ggt tct gaa tat gat act tgg gtt ttt caa ttt nnn 51
        Ser Met Gly Ser Glu Tyr Asp Thr Trp Val Phe Gln Phe Ile
        1 5 10
    nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn nnn ggt ggt agt ggt act 99
    His Glu Val Pro Gly Glu Leu Val Ala Met Gln Gly Gly Ser Gly Thr
    15 20 25 30
    gaa gct agc gtg act ctg ac 119
    Glu Ala Ser
35 <210> 553
    <211> 24
40 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial
    <220>
45 <223> Oligonucleótido generado sintéticamente
    <400> 553
    tcactgtctt ccatgggttc tgaa 2
50 <210> 554
    <211> 36
55 <212> ADN
    <213> Secuencia artificial

```

	<220>	
	<223> Oligonucleótido generado sintéticamente	
5	<400> 554 tcactgtctt ccatgggttc tgaaactcgc cctaca	36
	<210> 555	
10	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<223> Oligonucleótido generado sintéticamente	
20	<400> 555 ctcagcagtc actgtcttcc at	22
	<210> 556	
25	<211> 44	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
30	<220>	
	<223> Oligonucleótido generado sintéticamente	
35	<400> 556 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgcgc taca	44
	<210> 557	
40	<211> 93	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
45	<220>	
	<223> Constructo sintético	
50	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> 19, 21-22, 25-26, 29, 32-33, 41, 54, 58, 60, 65-66, 68-69	
55	<223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T	
	<220>	
60	<221> misc_feature	
	<222> 20, 28, 35, 40, 52, 59, 71	
	<223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T	
65		

	<220>		
	<221> misc_feature		
5	<222> 23, 34, 53		
	<223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T		
	<220>		
10	<221> misc_feature		
	<222> 24, 27, 30-31, 36, 42, 64, 67, 70, 72		
15	<223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T		
	<400> 557		
	tctgaaactc gccctacann nnnnnnnnnn nnnnnntgtn nnggtcctcc tnnnttcnnn	60	
	tgcnnnnnnn nnggaacgga gccgactgaa gct	93	
20	<210> 558		
	<211> 44		
	<212> ADN		
25	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<223> Constructo sintético		
	<400> 558		
	ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt	44	
35	<210> 559		
	<211> 22		
	<212> ADN		
40	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
45	<223> Constructo sintético		
	<400> 559		
	cagtgactct gacagtctct gt	22	
50	<210> 560		
	<211> 35		
	<212> ADN		
55	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
60	<223> Constructo sintético		
	<400> 560		
	ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgac	35	

	<210> 561	
	<211> 23	
5	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Constructo sintético	
	<400> 561	
15	actgaagcta gcgtgactct gac	23
	<210> 562	
	<211> 22	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Constructo sintético	
	<400> 562	
30	ctcagcagtc actgtcttcc at	22
	<210> 563	
	<211> 44	
35	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Constructo sintético	
	<400> 563	
45	ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca	44
	<210> 564	
	<211> 100	
50	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Constructo sintético	
	<220>	
60	<221> misc_feature	
	<222> 28,35, 40, 52, 59, 71, 76, 80	
65	<223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T	

<220>

<221> misc_feature

5 <222> 29, 32-33, 41, 54, 58, 60, 65-66, 68-69, 73-74, 78-79, 81

<223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

10 <220>

<221> misc_feature

<222> 30-31, 36, 42, 64, 67, 70, 72, 75

15 <223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$

<220>

20 <221> misc_feature

<222> 34, 53, 77

<223> $n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$

25 <400> 564

tctgaaactc gccctacaga ggctggtnnn nnnnnntgtn nnggtcctcc tnnnttcnnn	60
tgcnnnnnnnn nnnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagt	100

<210> 565

30 <211> 44

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

40 <400> 565

ccgactgaac gtcctagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt	44
--	----

<210> 566

45 <211> 22

<212> ADN

50 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

55 <400> 566

cagtgactct gacagtctct gt	22
--------------------------	----

<210> 567

60 <211> 35

<212> ADN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Constructo sintético	
	<400> 567	
	ccgactgaac gtcctagtagc tagcgtgact ctgac	35
10	<210> 568	
	<211> 22	
	<212> ADN	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Constructo sintético	
	<400> 568	
	ctagtgctag cgtgactctg ac	22
25	<210> 569	
	<211> 22	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Constructo sintético	
	<400> 569	
	ctcagcagtc actgtcttcc at	22
40	<210> 570	
	<211> 44	
	<212> ADN	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Constructo sintético	
	<400> 570	
	ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca	44
55	<210> 571	
	<211> 92	
	<212> ADN	
60	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
65	<223> Constructo sintético	

<220>

<221> misc_feature

5 <222> 19, 21-22, 25-26, 29, 36, 42, 53-54, 59, 64, 66, 69

<223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

10 <220>

<221> misc_feature

<222> 20, 28, 31, 35, 40-41, 58, 67, 71

15 <223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$

<220>

20 <221> misc_feature

<222> 23, 34, 65

<223> $n = q = 0,12A + 0,64c + 0,12G + 0,12T$

25 <220>

<221> misc_feature

30 <222> 24, 27, 30, 32-33, 52, 60, 68, 70, 72

<223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$

<400> 571

35 **tctgaaactc gccctacann nnnnnnnnnn nnnnnntgcn nnggtcctcc tnnnttcnnn** 60
tgtnnnnnnn nnggaacgga gccgactgaa gc 92

<210> 572

<211> 44

40 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

45 <220>

<223> Constructo sintético

<400> 572

50 **ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt** 44

<210> 573

<211> 22

55 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

60 <220>

<223> Constructo sintético

<400> 573

	cagtgactct gacagtctct gt	22
	<210> 574	
5	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
10	<220>	
	<223> Constructo sintético	
15	<400> 574 ctcagcagtc actgtcttcc at	22
	<210> 575	
20	<211> 44	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Constructo sintético	
30	<400> 575 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca	44
	<210> 576	
35	<211> 101	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Constructo sintético	
45	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> 28, 31, 35, 40-41, 58, 67, 71, 76, 80	
50	<223> n = e = 0,64A + 0,12c + 0,12G + 0,12T	
	<220>	
55	<221> misc_feature	
	<222> 29, 36, 42, 53-54, 59, 64, 66, 69, 73-74, 78-79, 81	
	<223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T	
60	<220>	
	<221> misc_feature	

<222> 30, 32-33, 52, 60, 68, 70, 72, 75

<223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T

5 <220>

<221> misc_feature

<222> 34, 65, 77

10 <223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T

<400> 576

tctgaaactc gccctacaga ggccggtnnn nnnnnntgcn nnggtcctcc tnnnttcnnn 60

tgtnnnnnnn nnnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtg c 101

15 <210> 577

<211> 44

20 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Constructo sintético

<400> 577

cgcactgaac gtcctagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt 44

30 <210> 578

<211> 22

35 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Constructo sintético

<400> 578

cagtactct gacagtctct gt 22

45 <210> 579

<211> 22

50 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

55 <223> Constructo sintético

<400> 579

ctcagcagtc actgtcttcc at 22

60 <210> 580

<211> 44

<212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Constructo sintético
 10 <400> 580
 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca 44
 <210> 581
 15 <211> 101
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Constructo sintético
 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> 28, 30-31, 33, 36, 54, 67, 71, 75
 30 <223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T
 <220>
 35 <221> misc_difference
 <222> 29, 32, 40-41, 52, 59, 65-66, 70, 76, 80
 <223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T
 40 <220>
 <221> misc_feature
 45 <222> 34-35, 42, 58, 60, 68-69, 72-74, 78-79, 81
 <223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T
 <220>
 50 <221> misc_feature
 <222> 53, 64, 77
 55 <223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T
 <400> 581
 tctgaaactc gccctacaga ggctggtnnn nnnnnntgcn nnggtcctcc tnnnttcnnn 60
 tgnnnnnnnn nnnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtg c 101
 60 <210> 582
 <211> 44
 <212> ADN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Constructo sintético	
	<400> 582	
	ccgactgaac gtcctagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt	44
10	<210> 583	
	<211> 22	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Constructo sintético	
	<400> 583	
	cagtgactct gacagtctct gt	22
25	<210> 584	
	<211> 22	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Constructo sintético	
	<400> 584	
	ctcagcagtc actgtcttcc at	22
40	<210> 585	
	<211> 44	
45	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
50	<223> Constructo sintético	
	<400> 585	
	ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca	44
55	<210> 586	
	<211> 101	
60	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	

<223> Constructo sintético

<220>

5 <221> misc_feature

<222> 28, 48, 60, 65, 73-74, 78-79, 81

10 <223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

<220>

<221> misc_feature

15 <222> 29, 33, 36, 41, 46-47, 53, 66-67, 77

<223> $n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$

20 <220>

<221> misc_feature

<222> 30-32, 34-35, 40, 42, 54, 59, 68-70, 72, 75

25 <223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$

<220>

30 <221> misc_feature

<222> 52, 58, 64, 71, 76, 80

<223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$

35 <400> 586

tctgaaactc gccctacaga ggctggtnnn nnnnnntgtn nnggtnncc tnnnttcnnn	60
tgcnnnnnnn nnnnnnnnnn nccgactgaa cgtcctagtgc c	101

<210> 587

40 <211> 44

<212> ADN

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

50 <400> 587

ccgactgaac gtcctagtgc tagcgtgact ctgacagtct ctgt	44
--	----

<210> 588

55 <211> 22

<212> ADN

60 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Constructo sintético

	<400> 588 cagtgactct gacagtctct gt	22
5	<210> 589 <211> 22 <212> ADN	
10	<213> Secuencia artificial <220>	
15	<223> Constructo sintético <400> 589 ctcagcagtc actgtcttcc at	22
20	<210> 590 <211> 44 <212> ADN	
25	<213> Secuencia artificial <220>	
30	<223> Constructo sintético <400> 590 ctcagcagtc actgtcttcc atgggttctg aaactcgccc taca	44
35	<210> 591 <211> 92 <212> ADN	
40	<213> Secuencia artificial <220>	
45	<223> Constructo sintético <220> <221> misc_feature	
50	<222> 19, 21-22, 25-26, 30, 36, 40, 48, 53, 58, 65-66, 69, <223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$	
55	<220> <221> misc_feature <222> 20, 29, 34-35, 52, 67, 70	
60	<223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$ <220>	

	<221> misc_feature	
	<222> 23, 28, 33, 41, 46-47, 57, 59-60, 71-72	
5	<223> n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T	
	<220>	
10	<221> misc_feature	
	<222> 24, 27, 31-32, 42, 54-56, 64, 68	
	<223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T	
15	<400> 591 tctgaaactc gccctacann nnnnnnnnnn nnnnnntgtn nnggtnncc gnnnnnnnnn tgtnnnnnnn nnggaacgga gccgactgaa gc	60 92
	<210> 592	
20	<211> 44	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
25	<220>	
	<223> Constructo sintético	
30	<400> 592 ggaacggagc cgactgaagc tagcgtgact ctgacagtct ctgt	44
	<210> 593	
35	<211> 22	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Constructo sintético	
45	<400> 593 cagtgactct gacagtctct gt	22
	<210> 594	
50	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
55	<220>	
	<223> Constructo sintético	
60	<400> 594 tcactgtctt ccatgggttc tgaa	24
	<210> 595	

<211> 105
 <212> ADN
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Constructo sintético
 10 <220>
 <221> misc_feature
 15 <222> 25, 27, 30, 33-34, 38, 40-42, 46-48, 50-51, 54, 59
 <223> $n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T$
 <220>
 20 <221> misc_feature
 <222> 26, 29, 31, 44, 49, 53, 56
 25 <223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$
 <220>
 <221> misc_feature
 30 <222> 28, 35-37, 39, 45, 55, 57-58, 60, 63
 <223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$
 35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> 32, 43, 52, 61-62
 40 <223> $n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$
 <400> 595
tcactgtctt ccatgggttc tgaannnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 60
nnnggtgagc tgggtgctat gcagggtggt agtggtactg aagct 105
 45 <210> 596
 <211> 32
 50 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 55 <223> Constructo sintético
 <400> 596
ggtggtagtg gtactgaagc tagcgtgact ct 32
 60 <210> 597
 <211> 24

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Constructo sintético	
10	<400> 597 tcactgtcctt ccatgggttc tgaa	24
	<210> 598	
15	<211> 105	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<223> Constructo sintético	
25	<220>	
	<221> misc_feature	
	<222> 25, 27, 34, 38, 46-48, 50-51, 54, 66, 71, 74	
30	<223> n = z = 0,12A + 0,12C + 0,12G + 0,64T	
	<220>	
35	<221> misc_feature	
	<222> 26, 44, 49, 53, 68	
	<223> n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T	
40	<220>	
	<221> misc_feature	
45	<222> 35-37, 39, 45, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78	
	<223> n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T	
	<220>	
50	<221> misc_feature	
	<222> 43, 52, 61-62, 70, 77	
55	<223> n = q = 0,12A + 0,64c + 0,12G + 0,12T	
	<400> 598 tcactgtcctt ccatgggttc tgaannngat actnnnnnnt ttnnnnnnnn nnnngagggt nnnnnnnnnn nnnnnnnnat gcaaggtggt agtggtactg aagct	60 105
60	<210> 599	
	<211> 32	
	<212> ADN	

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<223> Constructo sintético	
	<400> 599	
	ggtggtagtg gtactgaagc tagcgtgact ct	32
10	<210> 600	
	<211> 24	
15	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<223> Constructo sintético	
	<400> 600	
	tcactgtctt ccatgggttc tgaa	24
25	<210> 601	
	<211> 105	
30	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<223> Constructo sintético	
	<220>	
40	<221> misc_feature	
	<222> 49, 53, 56, 68, 79	
	<223> $n = e = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$	
45	<220>	
	<221> misc_feature	
50	<222> 50-51, 54, 59-60, 66, 71, 74, 80, 83-84	
	<223> $n = z = 0,64A + 0,12C + 0,12G + 0,12T$	
	<220>	
55	<221> misc_feature	
	<222> 52, 61-62, 70, 77, 82	
60	<223> $n = q = 0,12A + 0,64C + 0,12G + 0,12T$	
	<220>	
	<221> misc_feature	
65		

ES 2 692 166 T3

<222> 55, 57-58, 63-65, 67, 69, 72-73, 75-76, 78, 81

<223> $n = j = 0,12A + 0,12C + 0,64G + 0,12T$

5 <400> 601
 tcactgtcctt ccatgggttc tgaatatgat acttggggtt ttcaattttn nnnnnnnnnn 60
 nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnggtggt agtgggtactg aagct 105

<210> 602

10 <211> 32

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Constructo sintético

20 <400> 602
 ggtggtagtgt gtactgaagc tagcgtgact ct 32

<210> 603

25 <211> 585

<212> PRT

<213> *Homo sapiens*

30

<400> 603

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
 1 5 10 15
 Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
 20 25 30
 Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
 35 40 45
 Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
 50 55 60
 Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
 65 70 75 80
 Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
 85 90 95
 Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
 100 105 110
 Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
 115 120 125
 Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
 130 135 140
 Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
 145 150 155 160
 Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
 165 170 175
 Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
 180 185 190
 Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
 195 200 205
 Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
 210 215 220
 Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
 225 230 235 240
 Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
 245 250 255
 Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
 260 265 270
 Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
 275 280 285
 Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
 290 295 300
 Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
 305 310 315 320
 Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
 325 330 335
 Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
 340 345 350
 Tyr Lys Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
 355 360 365
 Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
 370 375 380
 Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
 385 390 395 400
 Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
 405 410 415
 Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
 420 425 430
 Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
 435 440 445
 Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His
 450 455 460
 Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser
 465 470 475 480
 Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp
 Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
 Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys
 Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val
 Ala Ala Ser Arg Ala Ala Leu Gly Leu

<210> 604

5 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Péptido generado sintéticamente

15 <400> 604
 Gly Ser Phe Phe Pro Cys Trp Arg Ile Asp Arg Phe Gly Tyr Cys His
 1 5 10 15
 Ala Asn Ala Pro Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 20 25

<210> 605

20 <211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Péptido generado sintéticamente

30 <400> 605
 Gly Ser Gly Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Trp Ile Ile Cys Trp
 1 5 10 15
 Trp Asp Asn Cys Gly Ser Ser Ala Pro
 20 25

<210> 606

35 <211> 637

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

40 <220>

<223> Péptido generado sintéticamente

45 <400> 606

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

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
 100 105 110
 Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
 115 120 125
 Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
 130 135 140
 Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
 145 150 155 160
 Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
 165 170 175
 Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
 180 185 190
 Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Pro Lys
 195 200 205
 Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
 210 215 220
 Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
 225 230 235 240
 Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
 245 250 255
 Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys
 260 265 270
 Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala
 275 280 285
 Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu
 290 295 300
 Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val
 305 310 315 320
 Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe
 325 330 335
 Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val
 340 345 350
 Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr
 355 360 365
 Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Lys Thr Thr Leu
 370 375 380
 Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val
 385 390 395 400
 Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
 405 410 415
 Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn
 420 425 430
 Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro
 435 440 445
 Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys
 450 455 460
 Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu
 465 470 475 480
 Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val
 485 490 495
 Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg
 500 505 510
 Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
 515 520 525
 Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
 530 535 540
 Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val
 545 550 555 560
 Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
 565 570 575
 Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu
 580 585 590
 Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Arg Ala
 595 600 605
 Ala Leu Gly Leu Gly Ser Gly Gly Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Trp
 610 615 620
 Ile Ile Cys Trp Trp Asp Asn Cys Gly Ser Ser Ala Pro
 625 630 635

5 <210> 607
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 10 <220>
 <223> Fragmento de fuente humana
 <400> 607
 Tyr Pro Glu Leu Pro Lys
 1 5
 15 <210> 608
 <211> 13
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25 <220>
 <223> Péptido generado sintéticamente
 <400> 608
 Arg Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys Pro Ser Gly Gly Gly
 1 5 10
 30 <210> 609
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40 <220>
 <223> Péptido generado sintéticamente
 <400> 609
 Arg Val Tyr Pro Glu Leu Pro Lys Pro Ser
 1 5 10
 45 <210> 610
 <211> 4
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Secuencia ligadora
 <400> 610
 Gly Ser Gly Lys
 1
 60

<210> 611
 <211> 5
 5 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia ligadora
 <400> 611
 Gly Ser Gly Ser Lys
 1 5
 15 <210> 612
 <211> 12
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 25 <223> Una secuencia de molde
 <220>
 30 <221> VARIANTE
 <222> 2-3, 5-8, 10-11
 <223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys
 35 <220>
 <221> VARIANTE
 40 <222> 1, 12
 <223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys, Glu, Ile, Lys, Met y Thr
 <400> 612
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 45 <210> 613
 <211> 13
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Una secuencia de molde
 <220>
 60 <221> VARIANTE
 <222> 1-3, 5-9, 11-13

<223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

<400> 613

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10

5

<210> 614

<211> 14

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Una secuencia de molde

<220>

20

<221> VARIANTE

<222> 1-3, 5-10, 12-14

25

<223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

<400> 614

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10

30

<210> 615

<211> 15

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

40

<223> Una secuencia de molde

<220>

<221> VARIANTE

45

<222> 1-3, 5-11, 13-15

<223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

50

<400> 615

Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

<210> 616

55

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

60

<220>
 <223> Una secuencia de molde

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1, 2, 15, 16

10 <223> Xaa = Asp, Phe, His, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Trp o Tyr
 <220>
 <221> VARIANTE

15 <222> 3, 14
 <223> Xaa = Ala, Asp, Phe, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Gln, Arg, Ser, Val, Trp o Tyr

20 <220>
 <221> VARIANTE

25 <222> 5-12
 <223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

<400> 616
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

30 <210> 617
 <211> 17

35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Una secuencia de molde
 <220>

45 <221> VARIANTE
 <222> 1-3, 5-13, 15-17

50 <223> Xaa = cualquier aminoácido excepto Cys

<400> 617
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa
 1 5 10 15
 Xaa

55 <210> 618
 <211> 18
 <212> PRT

60 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Una secuencia de molde

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 1, 2, 17, 18

10 <223> Xaa = Ala, Asp, Phe, Gly, His, Leu, Asn, Pro, Arg, Ser, Trp o Tyr
 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> 3, 55-14, 16
 <223> Xaa = cualquier aminoácido Excepto Cys

20 <400> 618
 Xaa Xaa Xaa Cys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Cys Xaa
 1 5 10 15
 Xaa Xaa

<210> 619

25 <211> 9
 <212> PRT

30 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Péptido sintético

35 <220>
 <221> VARIANTE

40 <222> 1, 2, 3, 4
 <223> Xaa = cualquier aminoácido
 <400> 619
 Cys Xaa Gly Xaa Pro Xaa Phe Xaa Cys
 1 5

45

REIVINDICACIONES

1. Polipéptido aislado que se une a cMet o un complejo que comprende cMet y HGF, en el que el polipéptido comprende la secuencia de aminoácidos expuesta como GSX₁X₂X₃CX₄X₅X₆X₇CX₈X₉X₁₀APGGK (SEQ ID NO:525), en la que
 - X₁ es F, L, S, W, Y o M;
 - X₂ es I, Y, H, T o N;
 - X₃ es I, L, D, M, F o S, preferiblemente I;
 - X₄ es P, R, W, N o E, preferiblemente W o P;
 - X₅ es W, Y, E, P, L, T o G;
 - X₆ es S, T, D, F, E, W, G o Q;
 - X₇ es F, W, N, Q, E, R o A;
 - X₈ es G, N, H, R, M, I, D, V o T;
 - X₉ es S, K, F, M, T, D o L; y
 - X₁₀ es S, P, T, L, Y, N, H, Q o W;
2. Polipéptido aislado según la reivindicación 1, en el que el polipéptido comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1-10.
3. Polipéptido aislado según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el polipéptido es multimérico.
4. Polipéptido aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el polipéptido se conjuga a un marcador apropiado para la detección de diagnóstico, opcionalmente mediante un ligador, para formar un agente de contraste para obtención de imágenes de diagnóstico.
5. Polipéptido aislado según la reivindicación 4, en el que el marcador se selecciona del grupo que consiste en una enzima, un compuesto fluorescente, un agente de contraste para ultrasonidos, un liposoma y un colorante óptico.
6. Polipéptido aislado según la reivindicación 4 ó 5, en el que el marcador es:
 - (i) un marcador radiactivo, que opcionalmente se selecciona del grupo que consiste en ¹⁸F, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ⁷⁷Br, ⁷⁶Br, ^{99m}Tc, ⁵¹Cr, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁴⁷Sc, ¹⁶⁷Tm, ¹⁴¹Ce, ¹¹¹In, ¹⁶⁸Yb, ¹⁷⁵Yb, ¹⁴⁰La, ⁹⁰Y, ⁸⁸Y, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁵Dy, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ²⁰³Pb, ²¹¹Bi, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²¹⁴Bi, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Pm, ¹⁶¹Tb, ¹⁷⁷Lu, ¹⁹⁸Au y ¹⁹⁹Au, o
 - (ii) un átomo de metal paramagnético seleccionado del grupo que consiste en Gd³⁺, Mn²⁺, Cu²⁺, Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Eu³⁺, Dy³⁺, Pr³⁺, Cr³⁺, Co³⁺, Fe³⁺, Ti³⁺, Tb³⁺, Nd³⁺, Sm³⁺, Ho³⁺, Er³⁺, Pa⁴⁺ y Eu²⁺.
7. Polipéptido aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que el polipéptido se incorpora en burbujas para ultrasonidos, micropartículas, microesferas, emulsiones o liposomas.
8. Polipéptido aislado según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, en el que el agente de contraste para obtención de imágenes de diagnóstico es para su uso en la obtención de imágenes de diagnóstico *in vivo* que implica detectar un trastorno hiperproliferativo, angiogénesis o neovascularización.
9. Polipéptido aislado según la reivindicación 8, en el que la obtención de imágenes es obtención de imágenes por resonancia magnética, obtención de imágenes por ultrasonidos, obtención de imágenes ópticas, obtención de imágenes por sonoluminiscencia, obtención de imágenes fotoacústicas, obtención de imágenes por rayos X u obtención de imágenes con radionúclidos.
10. Procedimiento de purificación de cMet o un complejo de cMet y HGF de una disolución que lo contiene, comprendiendo el procedimiento:
 - (a) poner en contacto la disolución con al menos un polipéptido expuesto en la reivindicación 1, que se inmoviliza sobre un sustrato sólido, y

(b) separar el polipéptido de la disolución.

FIG. 1A

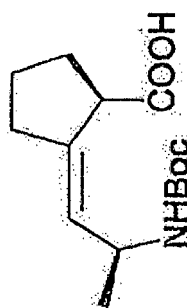


FIG. 1B

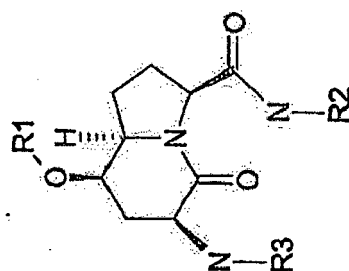


FIG. 1C

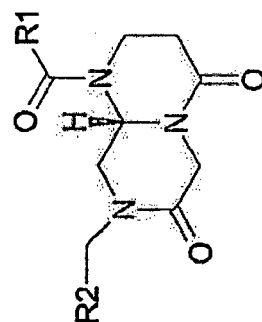


FIG. 2

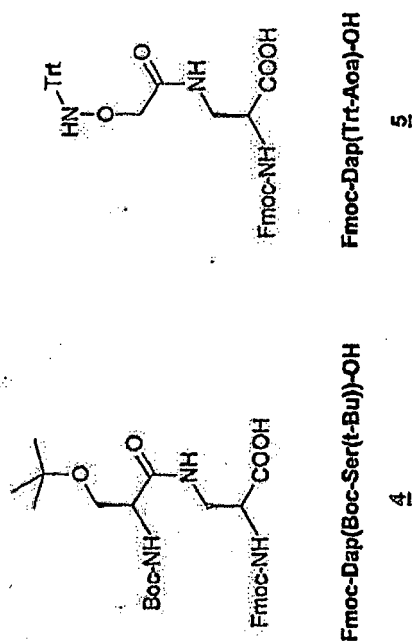


FIG. 3

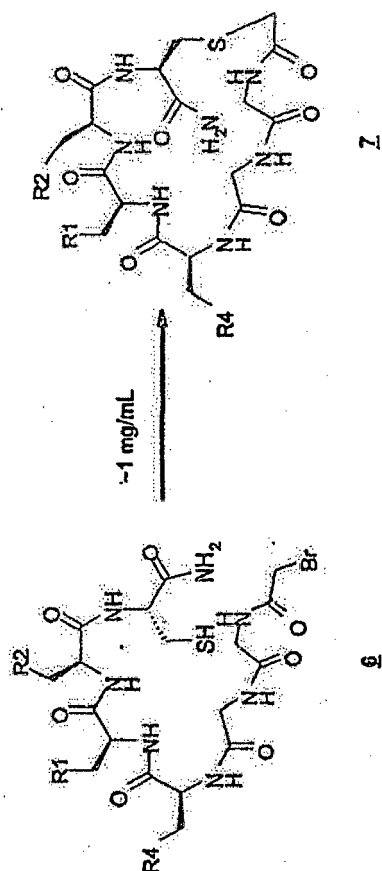


FIG. 4

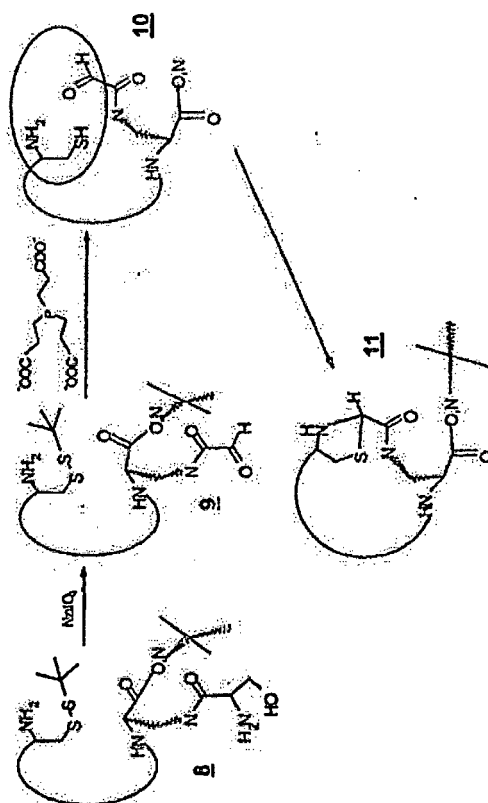


FIG. 5

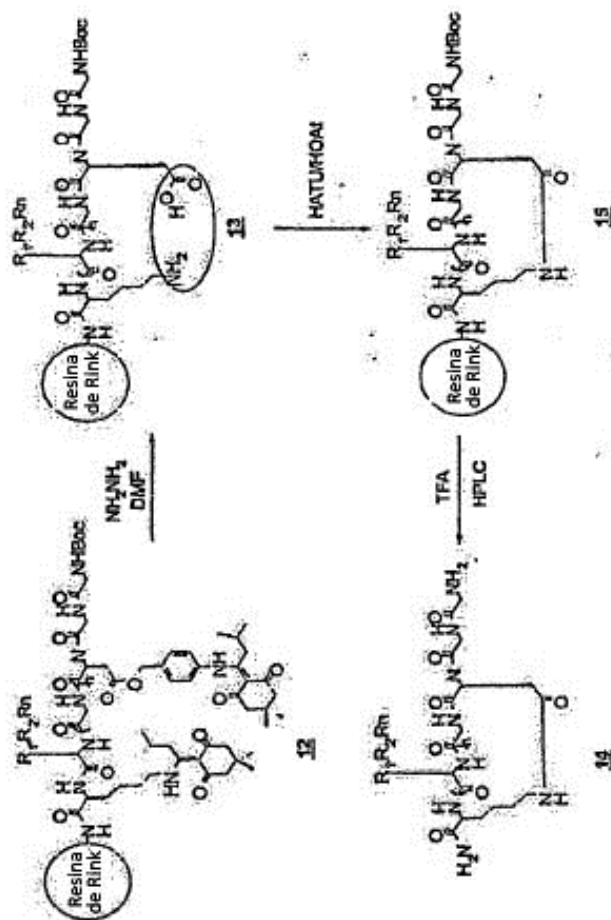


FIG. 6

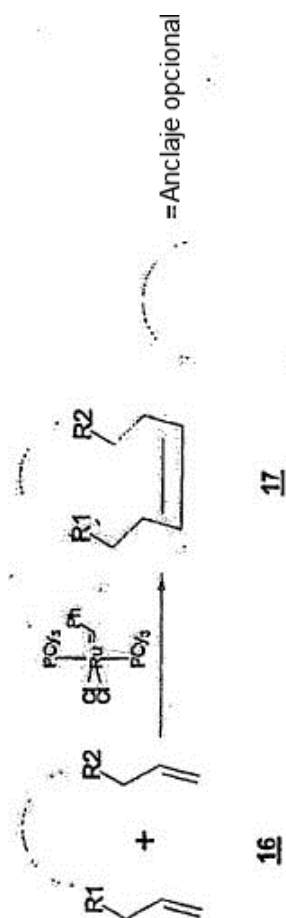


FIG. 7A

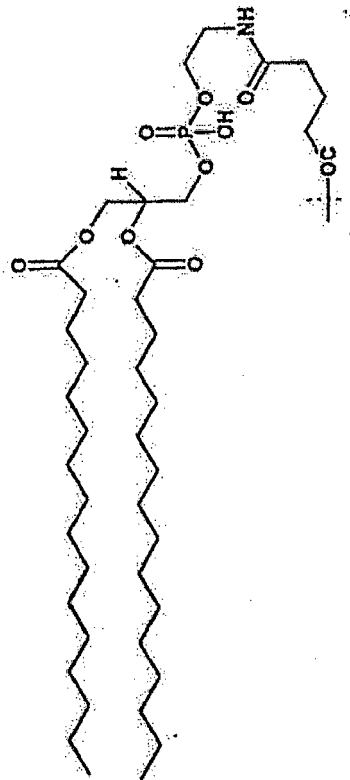


FIG. 7B

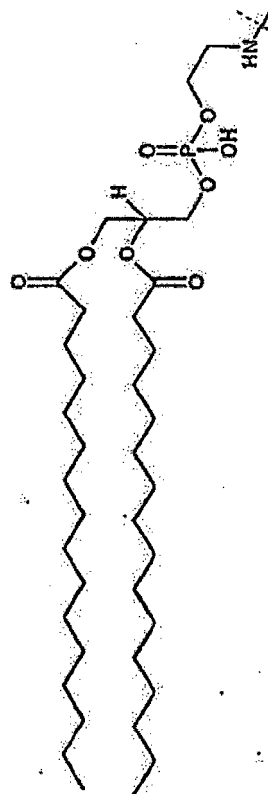


FIG. 8A

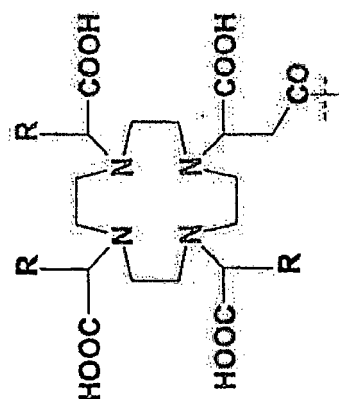


FIG. 8B

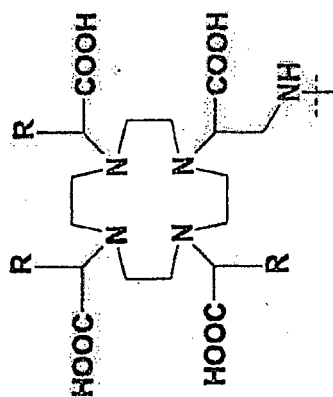


FIG. 8C

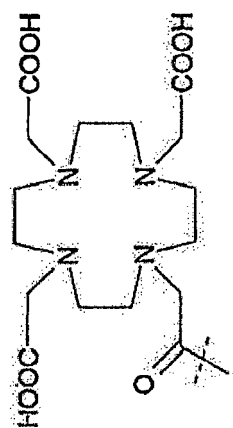


FIG. 8D

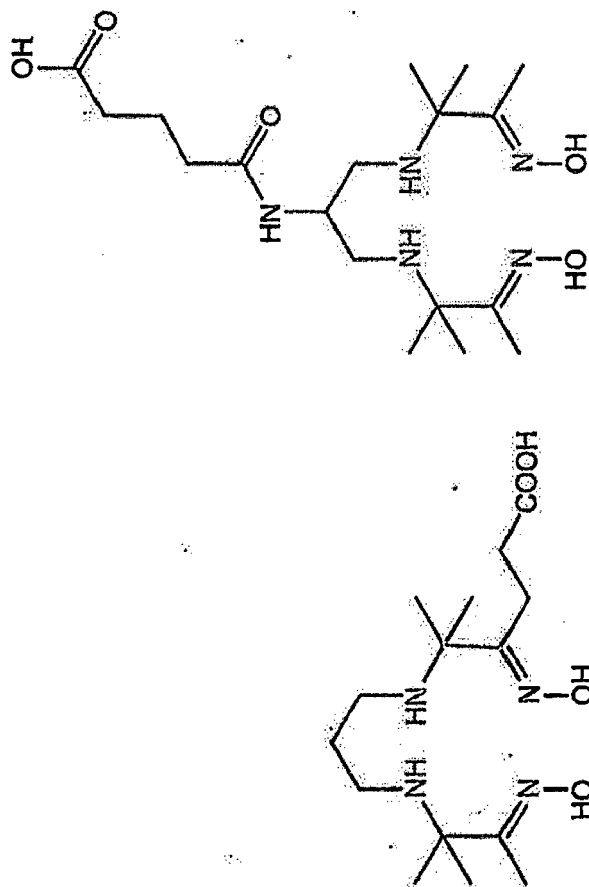


FIG. 8E

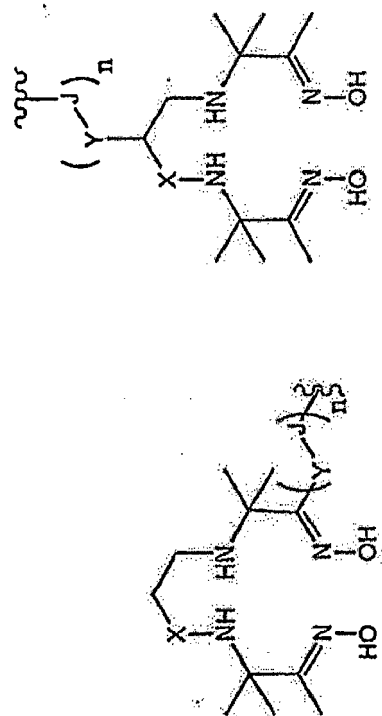


FIG. 8F

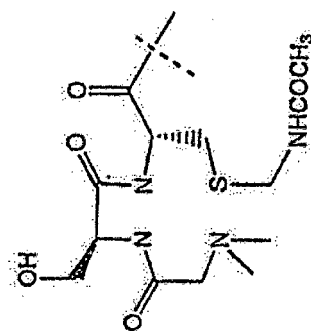


FIG. 9

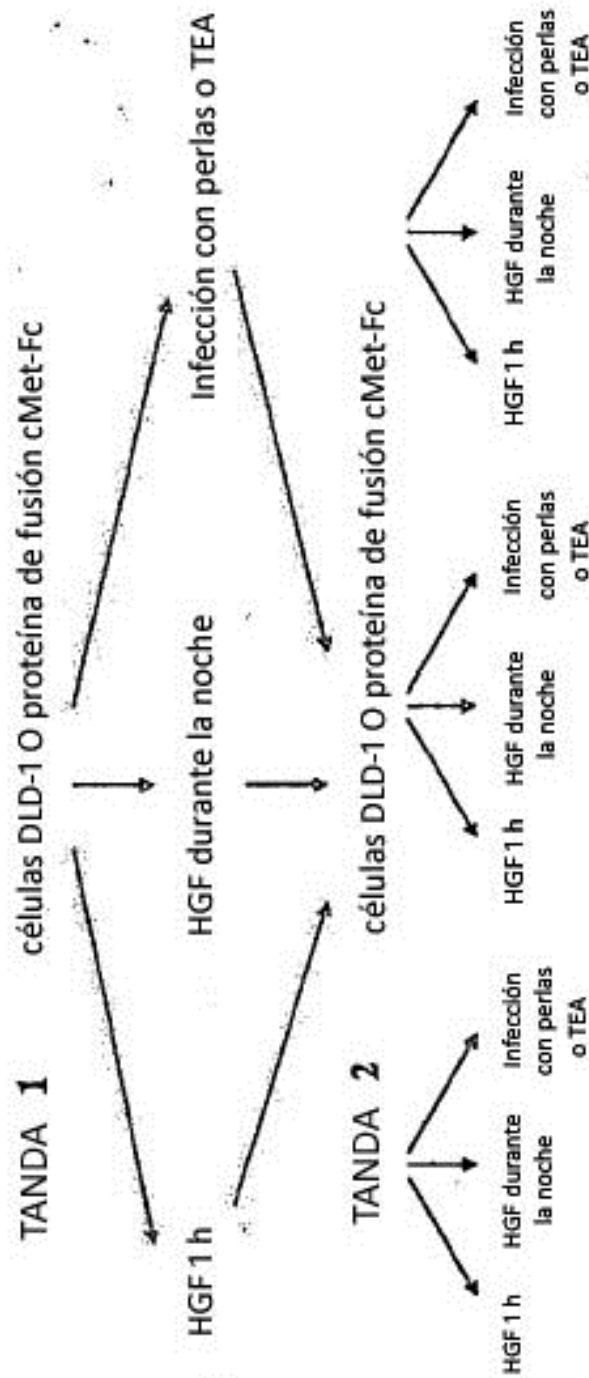


FIG. 10

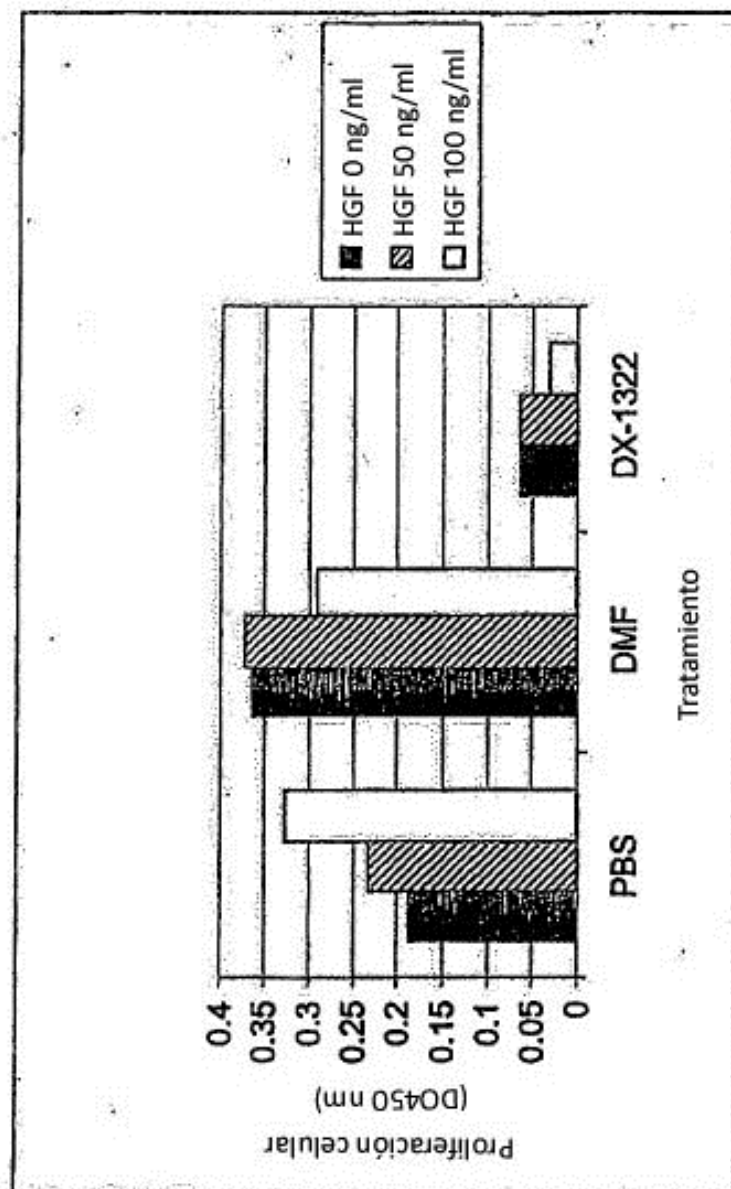


FIG. 11

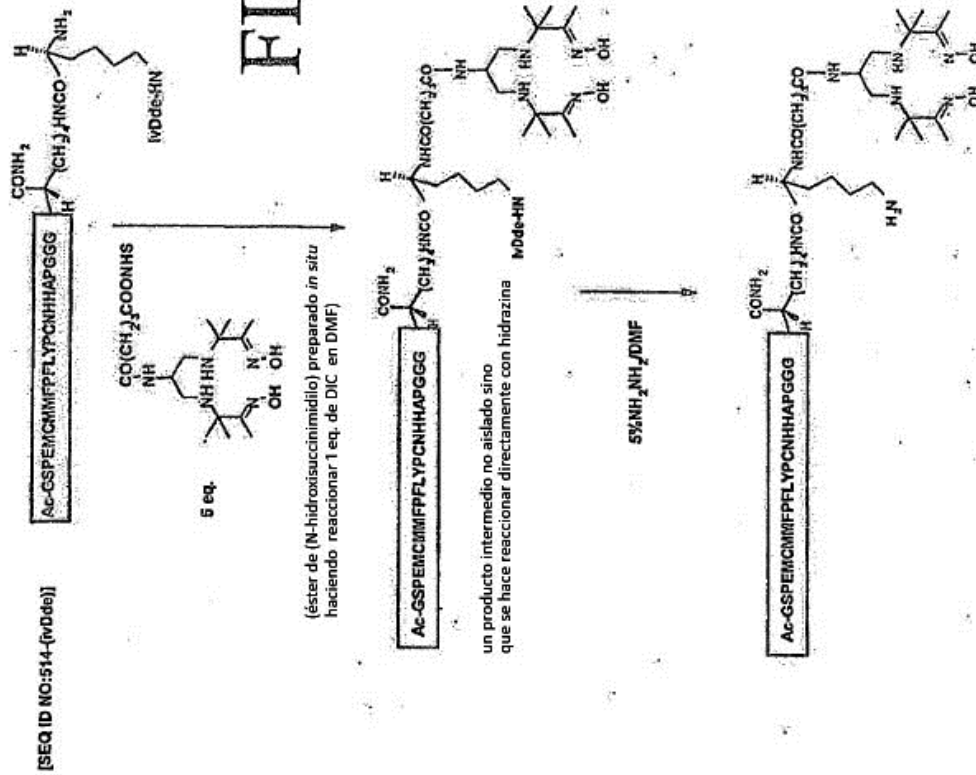
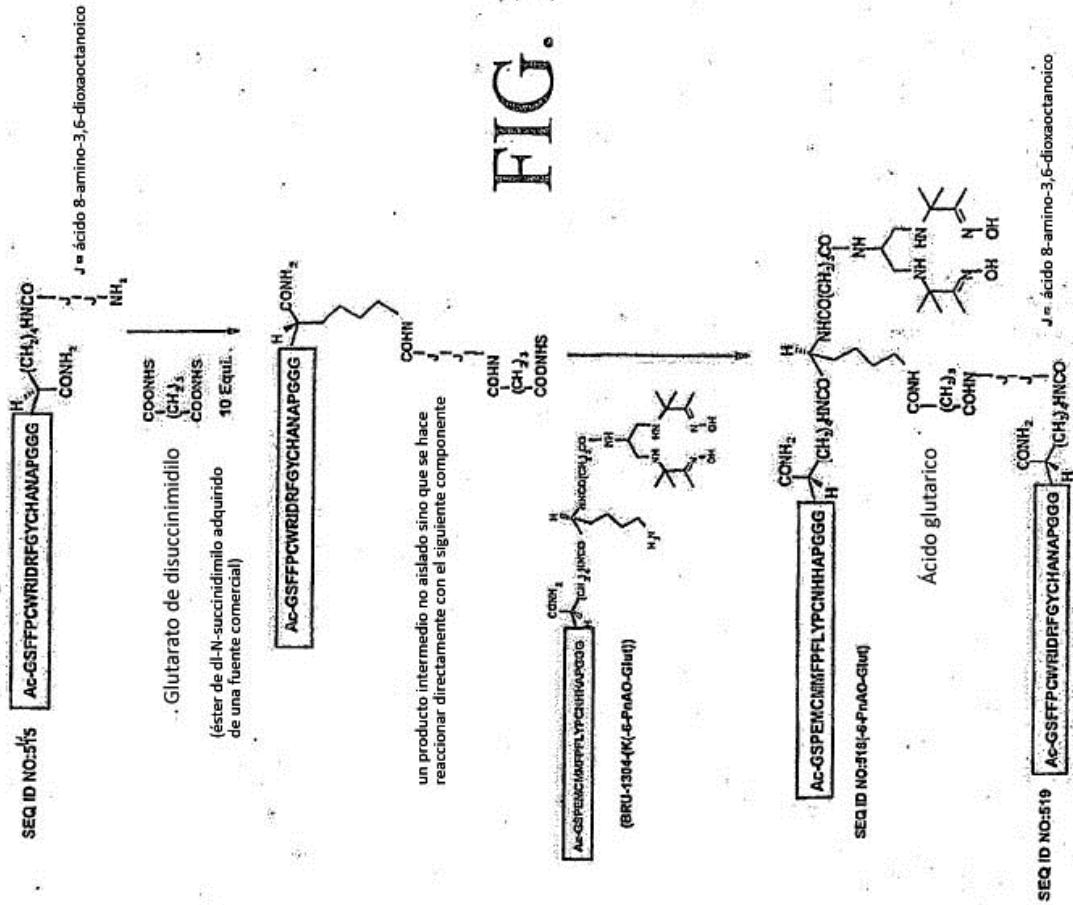


FIG. 12



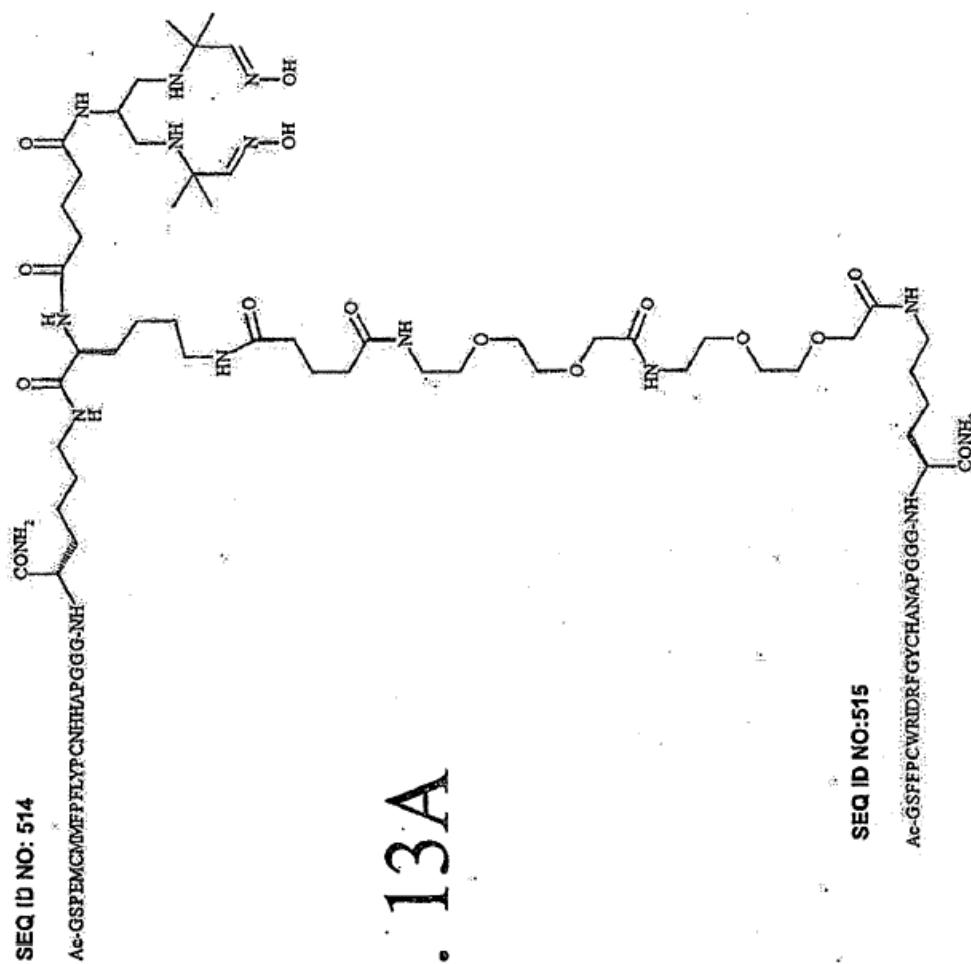


FIG. 13A

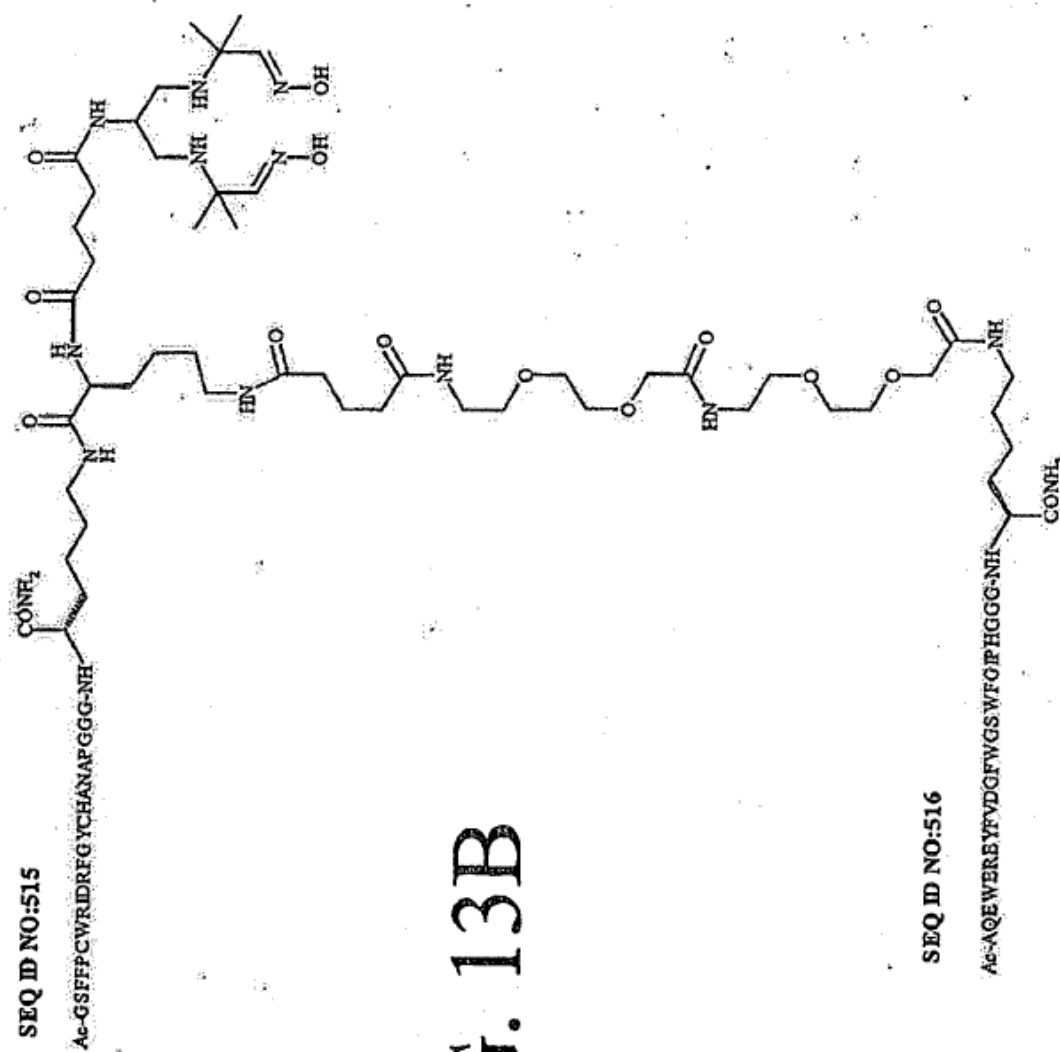


FIG. 13B

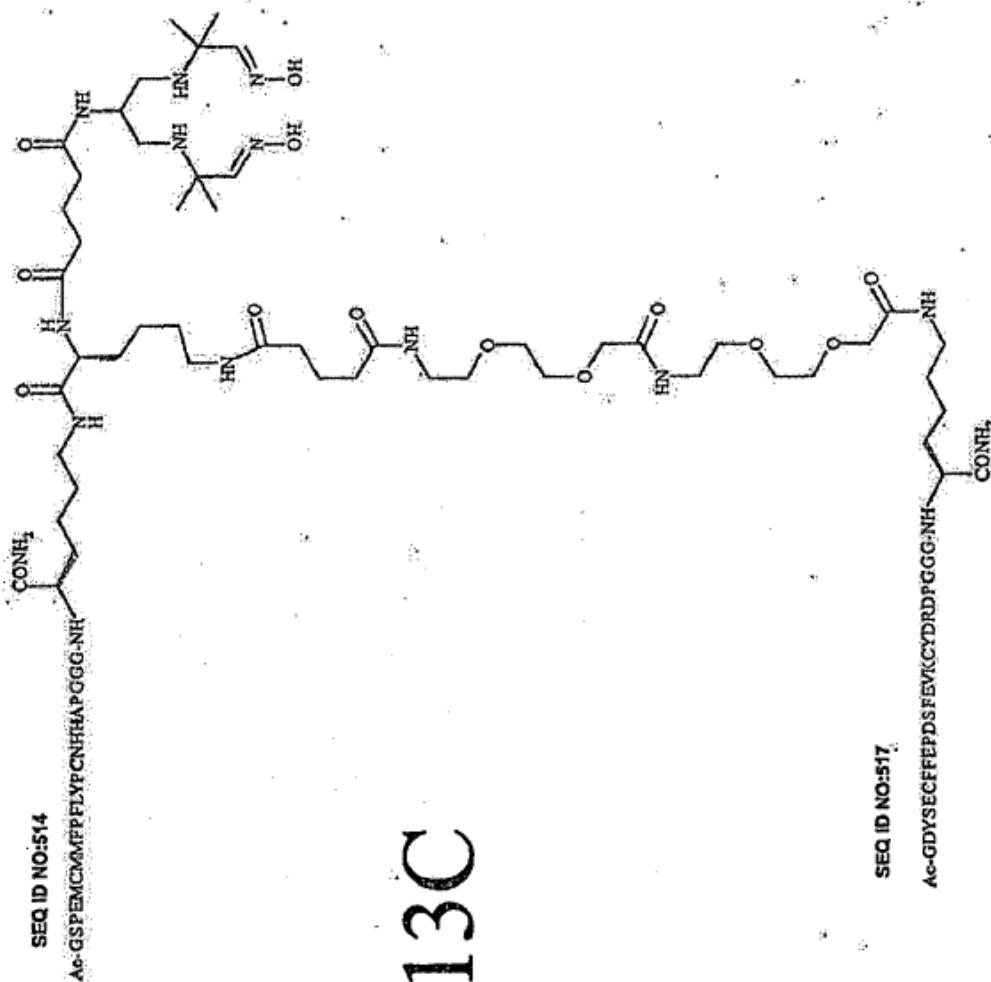


FIG. 13C

FIG. 14

