(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 153**

(51) Int. CI.:

C07K 16/28 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012 PCT/US2012/056446**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13048883**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012 E 12768988 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2760893**

(54) Título: **Anticuerpos anti-ErbB3 y usos de los mismos**

(30) Prioridad:

30.09.2011 US 201161541312 P
09.11.2011 US 201161557460 P
23.03.2012 US 201261614565 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.12.2018

(73) Titular/es:

REGENERON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US

(72) Inventor/es:

DALY, CHRISTOPHER;
MACDONALD, DOUGLAS y
DUAN, XUNBAO

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-ErbB3 y usos de los mismos

Campo de la invención

La presente invención se refiere a anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que son específicos para ErbB3 humano.

Antecedentes

ErbB3 (también conocido como HER3) es un miembro de la familia ErbB/HER de receptores tirosina cinasa (RTK). otros miembros de esta familia incluyen EGFR (también conocido como ErbB1 o HER1), ErbB2 (también conocidos como HER2 o Neu) y HER4. Los receptores ErbB regulan la proliferación, supervivencia y diferenciación celular activando cascadas de señalización intracelular que dan lugar a alteraciones en la expresión génica.

Los receptores ErbB se activan por la formación de homo- o heterodímeros. Por ejemplo, cuando ErbB3 se coexpresa con ErbB2, se forma un complejo de señalización heterodimérico activo. La formación de dímero ErbB3 se promueve por la unión de su ligando. La neuregulina 1 (NRG1) es el ligando principal para ErbB3 que promueve la homo- o heterodimerización del receptor.

Se ha descubierto que ErbB3 se sobreexpresa en diversos tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, gastrointestinal y pancreático. Los anticuerpos anti-ErbB3 han demostrado inhibir el crecimiento de varias líneas celulares de tumor humano en modelos de xenoinjerto de ratón. Los anticuerpos anti-ErbB3 se mencionan en, por ejemplo, el documento US 5 480 968; el documento US 5 968 511; el documento US 2004/0197332; el documento US 7 332 580; el documento US 7 705 130; y el documento US 7 846 440. No obstante, existe la necesidad en la técnica de antagonistas de ErbB3 novedosos, tales como anticuerpos anti-ErbB3, para el tratamiento del cáncer y otros trastornos relacionados.

El documento WO 2007/077028 divulga proteínas de unión que se unen a HER-3 y polinucleótidos que codifican las mismas. También se proporcionan vectores de expresión, células hospedadoras que comprenden los mismos y la producción de la proteína de unión. Se proporcionan además composiciones y métodos para diagnosticar y tratar enfermedades asociadas con la transducción de señales mediada por HER-3 y/o su ligando.

El documento WO 2008/100624 divulga una clase novedosa de anticuerpos monoclonales que se unen al receptor ErbB3 e inhiben diversas funciones de ErbB3.

El documento WO 2011/044311 divulga anticuerpos específicos para HER3, preferiblemente anticuerpos completamente humanos o humanizados y partes de unión a antígeno de los mismos. También se divulgan moléculas de ácido nucleico que codifican los anticuerpos, así como métodos de uso, junto con composiciones farmacéuticas y metodos de uso de los anticuerpos y composiciones para el tratamiento y diagnósitco de trastornos oncogénicos hiperproliferativos patológicos asociados con expresión aberrante de HER3 o HER2, incluyendo activación aberrante de cada uno de estos receptores.

El documento WO 2010/108127 también proporciona anticuerpos anti-HER, incluyendo anticuerpos anti-HER multiespecíficos, composiciones que comprenden estos anticuerpos y métodos de uso de estos anticuerpos. Se proporcionan anticuerpos multiespecíficos contra EGFR/HER3 que son menos tóxicos que los antagonistas de EGFR tradicionales.

Breve sumario de la invención

La presente invención proporciona anticuerpos como se define en las reivindicaciones que se unen a ErbB3 humano. Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para inhibir la señalización mediada por ErbB3 y para tratar enfermedades y trastornos causados por o relacionados con la actividad y/o señalización de ErbB3.

Los anticuerpos de la presente invención bloquean la interacción entre ErbB3 y un ligando de ErbB3 (por ejemplo, NRG1 y/o NRG2). Los anticuerpos también poseen propiedades biológicas adicionales tales como, por ejemplo, inducción de la internalización de ErbB3 en la superficie celular, inhibición del crecimiento tumoral estimulado por NRG1 *in vitro,* y/o inhibición del crecimiento tumoral *in vivo.*

Los anticuerpos de la invención pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender únicamente una parte de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, $F(ab')_2$ o scFv) y pueden modificarse para afectar a la funcionalidad, por ejemplo, para eliminar las funciones efectoras residuales (Reddy et al., 2000, J. Immunol. 164:1925-1933).

Específicamente, la presente invención proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a ErbB3, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (a) una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 322; y (b) una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 330.

En este documento se describen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que comprenden una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, 274, 290, 306, 322, 338, 354, 370, 386, 402, 418, 434, 450, 466 y 482, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.

En este documento se describen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que comprenden una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, 282, 298, 314, 330, 346, 362, 378, 394, 410, 426, 442, 458, 474 y 490, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.

En este documento también se describen anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden un par de secuencias de HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/458, 466/474 y 482/490.

En este documento se describen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que comprenden un dominio CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360, 376, 392, 408, 424, 440, 456, 472 y 488, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368, 384, 400, 416, 432, 448, 464, 480 y 496, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.

El anticuerpo o parte de unión a antígeno de un anticuerpo puede comprender un par de secuencias de aminoácidos de HCDR3/LCDR3 seleccionado del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8/16, 24/32, 40/48, 56/64, 72/80, 88/96, 104/112, 120/128, 136/144, 152/160, 168/176, 184/192, 200/208, 216/224, 232/240, 248/256, 264/272, 280/288, 296/304, 312/320, 328/336, 344/352, 360/368, 376/384, 392/400, 408/416, 424/432, 440/448, 456/464, 472/480 y 488/496.

También se divulgan en este documento anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden además un dominio CDR1 de cadena pesada (HCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356, 372, 388, 404, 420, 436, 452, 468 y 484, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio CDR2 de cadena pesada (HCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358, 374, 390, 406, 422, 438, 454, 470 y 486, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio CDR1 de cadena ligera (LCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364, 380, 396, 412, 428, 444, 460, 476 y 492, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio CDR2 de cadena ligera (LCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366, 382, 398, 414, 430, 446, 462, 478 y 494, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.

Determinados anticuerpos ejemplares no limitantes y fragmentos de unión a antígeno descritos en este documento comprenden dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivamente, que tienen las secuencia de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: las SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16 (por ejemplo, H4H2084P); 20-22-24-28-30-32 (por ejemplo, H4H2092P); 36-38-40-44-46-48 (por ejemplo, H4H2094P); 52-54-56-60-62-64 (por ejemplo, H4H2098P); 68-70-72-76-78-80 (por ejemplo, H4H2102P); 84-86-88-92-94-96 (por ejemplo, H4H2108P); 100-102-104-108-110-112 (por ejemplo, H4H2111P); 116-118-120-124-126-128 (por ejemplo, H4H2114P); 132-134-136-140-142-144 (por ejemplo, H4H2132P); 148-150-152-156-158-160 (por ejemplo, H4H2138P); 164-166-168-172-174-176 (por ejemplo, H4H2140P); 180-182-184-188-190-192 (por ejemplo, H4H2143P); 196-198-200-204-206-208 (por ejemplo, H4H2146P); 212-214-216-220-222-224 (por ejemplo, H4H2147P); 228-230-232-236-238-240 (por

ejemplo, H4H2148P); 244-246-248-252-254-256 (por ejemplo, H4H2151P); 260-262-264-268-270-272 (por ejemplo, H4H2153P); 276-278-280-284-286-288 (por ejemplo, H4H2154P); 292-294-296-300-302-304 (por ejemplo, H4H2290P); 308-310-312-316-318-320 (por ejemplo, H1M1819N); 324-326-328-332-334-336 (por ejemplo, H2M1821N); 340-342-344-348-350-352 (por ejemplo, H2M1824N); 356-358-360-364-366-368 (por ejemplo, H2M1827N); 372-374-376-380-382-384 (por ejemplo, H1M1828N); 388-390-392-396-398-400 (por ejemplo, H2M1829N); 404-406-408-412-414-416 (por ejemplo, H2M1930N); 420-422-424-428-430-432 (por ejemplo, H2M1943N); 436-438-440-444-446-448 (por ejemplo, H2M1936N); 452-454-456-460-462-464 (por ejemplo, H2M1937N); 468-470-472-476-478-480 (por ejemplo, H2M1938N); y 484-486-488-492-494-496 (por ejemplo, H1M1940N).

En este documento se describen anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno que se unen específicamente a ErbB3, en los que el anticuerpo o fragmento comprende los dominios CDR de cadena pesada y ligera contenidos dentro de las secuencias de cadena pesada y ligera seleccionadas del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362, 370/378, 386/394, 402/410, 418/426, 434/442, 450/458, 466/474 y 482/490. Los métodos y técnicas para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácido de HCVR y LCVR son bien conocidas en la técnica y pueden usarse para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR específicas divulgadas en este documento. Las convenciones ejemplares que pueden usarse para identificar los límites de las CDR incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucles estructurales y la definición de AbM es un compendio entre las estrategias de Kabat y Chothia. Véase, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest," National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272 (1989). También están disponibles bases de datos públicas para identificar las secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

En otro aspecto, la invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos anti-ErbB3 o fragmentos de los mismos de la invención. Los vectores de expresión recombinante que portan los ácidos nucleicos de la invención, y células hospedadoras en que se han introducido dichos vectores, también están abarcados por la invención, así como métodos de producción de los anticuerpos por cultivo de las células hospedadoras en condiciones que permiten la producción de los anticuerpos y recuperar los anticuerpos producidos.

En este documento se describen anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden un HCVR codificado por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1, 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, 177, 193, 209, 225, 241, 257, 273, 289, 305, 321, 337, 353, 369, 385, 401, 417, 433, 449, 465 y 481, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma.

En este documento también se describen anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden un LCVR codificado por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 153, 169, 185, 201, 217, 233, 249, 265, 281, 297, 313, 329, 345, 361, 377, 393, 409, 425, 441, 457, 473 y 489, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma.

En este documento también se describen anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 151, 167, 183, 199, 215, 231, 247, 263, 279, 295, 311, 327, 343, 359, 375, 391, 407, 423, 439, 455, 471 y 478, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma; y un dominio LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 255, 271, 287, 303, 319, 335, 351, 367, 383, 399, 415, 431, 447, 463, 479 y 495, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma.

También se describen en este documento anticuerpos o fragmentos de los mismos que comprenden además un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 163, 179, 195, 211, 227, 243, 259, 275, 291, 307, 323, 339, 355, 371, 387, 403, 419, 435, 451, 467 y 483 o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 149, 165, 181, 197, 213, 229, 245, 261, 277, 293, 309, 325, 341, 357, 373, 389, 405, 421, 437, 453, 469 y 485, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363, 379, 395, 411, 427, 443, 459, 475 y 491, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la

misma; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 237, 253, 269, 285, 301, 317, 333, 349, 365, 381, 397, 413, 429, 445, 461, 477 y 493, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 %, o al menos un 99 % de homología de la misma.

El anticuerpo o fragmento del mismo puede comprender las secuencias CDR de cadena pesada y ligera condificadas por las secuencias de ácido nucleico de las SEQ ID NO: SEQ ID NO: 1 y 9 (por ejemplo, H4H2084P), 17 y 25 (por ejemplo, H4H2092P), 33 y 41 (por ejemplo, H4H2094P), 49 y 57 (por ejemplo, H4H2098P), 65 y 73 (por ejemplo, H4H2102P), 81 y 89 (por ejemplo, H4H2108P), 97 y 105 (por ejemplo, H4H2111P), 113 y 121 (por ejemplo, H4H2114P), 129 y 137 (por ejemplo, H4H2132P), 145 y 153 (por ejemplo, H4H2138P), 161 y 169 (por ejemplo, H4H2140P), 177 y 185 (por ejemplo, H4H2143P), 193 y 201 (por ejemplo, H4H2146P), 209 y 217 (por ejemplo, H4H2147P), 225 y 233 (por ejemplo, H4H2148P), 241 y 249 (por ejemplo, H4H2151P), 257 y 265 (por ejemplo, H4H2153P), 273 y 281 (por ejemplo, H4H2154P), 289 y 297 (por ejemplo, H4H2290P), 305 y 313 (por ejemplo, H1M1819N), 321 y 329 (por ejemplo, H2M1821N), 337 y 345 (por ejemplo, H2M1824N), 353 y 361 (por ejemplo, H2M1827N), 369 y 377 (por ejemplo, H1M1828N), 385 y 393 (por ejemplo, H2M1829N), 401 y 409 (por ejemplo, H2M1930N), 417 y 425 (por ejemplo, H2M1934N), 433 y 441 (por ejemplo, H2M1936N), 449 y 457 (por ejemplo, H2M1937N), 465 y 473 (por ejemplo, H2M1938N) o 481 y 489 (por ejemplo, H1M1940N).

La presente invención incluye anticuerpos anti-ErbB3 que tienen un patrón de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil la modificación para retirar sitios de glucosilación indeseables, o un anticuerpo que carezca de un resto de fucosa presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (véase, Shield et al., (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, puede hacerse modificación de la galactosilación para modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humano recombinante o fragmento del mismo como se define en las reivindicaciones, que se une específicamente a ErbB3 y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, en este documento se describe una composición que es una combinación de un inhibidor de ErbB3 y un segundo agente terapéutico. El inhibidor de ErbB3 puede ser un anticuerpo o fragmento del mismo. El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente que se combine de forma ventajosa con un inhibidor de ErbB3. Los agentes ejemplares que pueden combinarse de forma ventajosa con un inhibidor de ErbB3 incluyen, sin limitación, otros agentes que inhiben la actividad ErbB3 (incluyendo otros anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inhibidores peptídicos, antagonistas de molécula pequeña, etc.) y/o agentes que interfieren con la señalización anterior o posterior de ErbB3.

En este documento se describen métodos para inhibir la actividad ErbB3 usando un anticuerpo anti-ErbB3 o parte de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención, en los que los métodos terapéuticos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención. El trastorno tratado puede ser cualquier enfermedad o afección que se mejore, mitigue, inhiba o prevenga por eliminación, inhibición o reducción de la actividad ErbB3. El anticuerpo anti-ErbB3 o fragmento de anticuerpo de la invención puede funcionar bloqueando la interacción entre ErbB3 y un compañero de unión a ErbB3 (por ejemplo, neuregulina-1) o inhibiendo de otro modo la actividad de señalización de ErbB3.

Específicamente, la invención proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno, o una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método de inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto afectado con un tumor.

La invención también proporciona el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno como se define en las reivindicaciones, para su uso en un método de inhibición o atenuación del crecimiento tumoral en un sujeto, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que el segundo agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a EGFR o HER2.

Otras realizaciones llegarán a ser evidentes a partir de la revisión de la consiguiente descripción detallada.

Descripción detallada

Definiciones

Las expresiones "ErbB3" y "fragmento de ErbB3," como se usan en este documento se refieren a la proteína ErbB3 humana o fragmento salvo que se especifique de una especie no humana (por ejemplo, "ErbB3 de ratón," "fragmento de ErbB3 de ratón," "ErbB3 de mono," "fragmento de ErbB3 de mono," etc.). El dominio extracelular de ErbB3 humano tiene la secuencia de aminoácidos mostrada en, por ejemplo, los aminoácidos 1-613 de las SEQ ID NO: 497-499.

La expresión "ligando de ErbB3," como se usa en este documento, significa una proteína que puede unirse al dominio extracelular de la proteína ErbB3 humana para transmitir una señal biológica *in vivo.* La expresión "ligando de ErbB3" incluye neuregulina-1 (NRG1) y neuregulina-2 (NRG2).

El término "anticuerpo", como se usa en este documento, pretende hacer referencia a moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo IgM). Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en este documento como HCVR o V_H) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios, C_H1, C_H2 y C_H3. Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en este documento como LCVR o V_L) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio (C_L1). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, llamadas regiones flanqueantes (FR). Cada V_H y V_L está compuesta de tres CDR y de cuatro FR, dispuestas del extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. En diferentes realizaciones de la invención, las FR del anticuerpo anti-ErbB3 (o parte de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden estar modificarse de forma natural o artificial. Una secuencia consenso de aminoácidos se puede definir basándose en un análisis paralelo de dos o más CDR.

El término "anticuerpo," como se usa en este documento, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Las expresiones "parte de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se usan en este documento, incluye cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, enzimáticamente obtenible, sintética o genéticamente modificada que se una específicamente a un antígeno para formar un complejo. Los fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo pueden obtenerse, por ejemplo, de moléculas de anticuerpo completas usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinantes que implica la manipulación y expresión de ADN que codifica dominios variables de anticuerpo y opcionalmente constantes. Dicho ADN se conoce y/o está disponible fácilmente de, por ejemplo, fuentes comerciales, colecciones de ADN (incluyendo, por ejemplo, colecciones de anticuerpos en fagos) o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o eliminar aminoácidos, etc.

Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')2; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv de cadena sencilla (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimas que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas genomanipuladas, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de un dominio, anticuerpos de dominio eliminado, anticuerpos quiméricos, anticuerpos de CDR injertada, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón, también están abarcados dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno," como se usa en este documento.

Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo comprenderá típicamente al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que está adyacente a o en fase con una o más secuencias flanqueantes. En fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_H asociado con un dominio V_L, los dominios V_H y V_L pueden situarse uno respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimérica y contener los dímeros V_H-V_H, V_H-V_L o V_L-V_L. Como alternativa, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Las configuraciones ejemplares no limitantes de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo incluyen: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones ejemplares enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos mediante una bisagra completa o parcial o región conectora. Una región de bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que producen una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Además, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (por ejemplo, por uno o más enlaces disulfuro).

Como con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión a antígeno pueden ser monoespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión a antígeno multiespecífico de un anticuerpo típicamente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en los que cada dominio variable puede unirse específicamente a un antígeno diferente o a un epítopo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los formatos de anticuerpo biespecífico ejemplares divulgados en este documento, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas rutinarias disponibles en el técnica.

Los anticuerpos de la presente invención pueden funcionar mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). "Citotoxicidad dependiente de complemento" (CDC) se refiere a lisis de células que expresan antígeno por un anticuerpo de la invención en presencia del complemento. "Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" (ADCC) se refiere a una reacción mediada por células, en que células citotóxicas no específicas que expresan receptores de Fc (FcR) (por ejemplo, linfocitos citolíticos naturales (NK), neutrófilos y macrófagos) reconocen el anticuerpo unido en una célula diana y de ese modo da lugar a la lisis de la célula diana. La CDC y la ADCC pueden medirse usando ensayos que son bien conocidos y están disponibles en la técnica. (Véanse, por ejemplo, los documentos US 5500362 y 5821337 y Clynes *et al.* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95:652-656). La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo de fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si se desea que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

La expresión "anticuerpo humano", como se usa en este documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los anticuerpo humanos pueden incluir restos de aminoácido no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específica de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en este documento, no pretende incluir anticuerpos en que las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias flanqueantes humanas.

La expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en este documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que están preparados, expresados, creados o aislados por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora (descrito a continuación adicionalmente), anticuerpos aislados de una colección de anticuerpos humanos combinatorios, recombinantes (descrito a continuación adicionalmente), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor *et al*., (1992) *Nucl*. Acids Res. 20:6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implica el corte y empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En determinados aspectos, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para las secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V_H y V_L de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque derivan de, y están relacionadas con, las secuencias V_H y V_L de la línea germinal humana, no pueden existir de forma natural dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de la cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta de una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (semianticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intacta se debe a, aunque sin limitación, diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un único aminoácido en la región de bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105) hasta niveles típicamente observados usando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región de bisagra, C_H2 o C_H3 que puede ser deseable, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Un "anticuerpo aislado," como se usa en este documento, significa un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o retirado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en que existe de forma natural el anticuerpo o se produce de forma natural, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un

anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. De acuerdo con determinadas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o agentes químicos.

La expresión "se une específicamente", o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. Los métodos para determinar si un anticuerpo se une específicamente a un antígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmón superficial, y similares. Por ejemplo, un anticuerpo que "se une específicamente" a ErbB3 humano, como se usa en el contexto de la presente invención, incluye anticuerpos que se unen a ErbB3 humano a parte del mismo con una K_D de menos de aproximadamente 1000 nM, menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 300 nM, menos de aproximadamente 200 nM, menos de aproximadamente 100 nM, menos de aproximadamente 90 nM, menos de aproximadamente 80 nM, menos de aproximadamente 70 nM, menos de aproximadamente 60 nM, menos de aproximadamente 50 nM, menos de aproximadamente 40 nM, menos de aproximadamente 30 nM, menos de aproximadamente 20 nM, menos de aproximadamente 10 nM, menos de aproximadamente 5 nM, menos de aproximadamente 4 nM, menos de aproximadamente 3 nM, menos de aproximadamente 2 nM, menos de aproximadamente 1 nM o menos de aproximadamente 0,5 nM, medida en un ensayo de resonancia de plasmón superficial. (Véase, *por ejemplo,* el ejemplo 3, en este documento. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a ErbB3 humano puede tener, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas ErbB3 de otras especies (no humanas).

Un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", como se usa en este documento, pretende hacer referencia a un anticuerpo cuya unión a ErbB3: (i) impide la interacción entre ErbB3 o un fragmento de ErbB3 y un ligando de ErbB3 (por ejemplo, neuregulina-1), y/o (ii) provoca la inhibición de al menos una función biológica de ErbB3. La inhibición causada por un anticuerpo neutralizante o bloqueante de ErbB3 no tiene que ser completa siempre que sea detectable usando un ensayo apropiado. Los ensayos ejemplares para detectar la inhibición de ErbB3 se describen este documento.

Los anticuerpos anti-ErbB3 divulgados en este documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o eliminaciones de aminoácido en las regiones flanqueantes y/o CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias correspondientes de la línea germinal de las que se obtuvieron los anticuerpos. Dichas mutaciones pueden averiguarse fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos divulgadas en este documento con secuencias de la línea germinal disponibles en, por ejemplo, bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. En este documento se describen anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se obtienen de cualquiera de las secuencias de aminoácidos divulgadas en este documento, en las que uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones flanqueantes y/o CDR están mutados en el resto o restos correspondientes de la secuencia de la línea germinal de la que se obtuvo el anticuerpo, o en el resto o restos correspondientes de otra secuencia de la línea germinal humana, o en una sustitución de aminoácido conservativa del resto o restos de la línea germinal correspondientes (dichos cambios de secuencia se mencionan en este documento colectivamente como "mutaciones de la línea germinal"). Un experto en la materia, partiendo con las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera divulgadas en este documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden una o más mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. Todos los restos flanqueantes y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L pueden mutarse de nuevo a los restos encontrados en la secuencia de la línea germinal humana de la que se obtuvo el anticuerpo. Como alternativa, pueden mutarse únicamente determinados restos de nuevo a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, únicamente los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o únicamente los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. Uno o más de los restos flanqueantes y/o CDR pueden mutarse al resto o restos correspondientes de una secuencia de la línea germinal diferente (es decir, una secuencia de la línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que se obtuvo originalmente el anticuerpo). Además, los anticuerpos pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones flanqueantes y/o CDR, por ejemplo, en las que determinados restos individuales se mutan al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que otros determinados restos que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o se mutan en el resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpo y fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden ensayarse fácilmente para una o más propiedades deseadas tales como, especificidad de unión mejorada, afinidad de unión aumentada, propiedades biológicas antagonista o agonistas mejoradas o potenciadas (según pueda ser el caso), inmunogenicidad reducida, etc.

También se describen en este documento variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR divulgadas en este documento que tienen una o más sustituciones conservativas. Por ejemplo, en este documento se describen anticuerpos anti-ErbB3 que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc. sustituciones de aminoácidos conservativas respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR divulgadas en este documento.

La expresión "resonancia de plasmón superficial", como se usa en este documento, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones en tiempo real por detección de alteraciones en concentraciones de proteína dentro de una matriz biodetectora, por ejemplo, usando el sistema BIAcore™ (Biacore Life Sciences división de GE Healthcare, Piscataway, NJ).

El término "K_D", como se usa en este documento, pretende hacer referencia a la constante de disociación en equilibrio de una interacción particular de anticuerpo-antígeno.

El término "epítopo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátopo. Un único antígeno puede tener más de un epítopo. Por tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas en un antígeno o puede tener diferentes efectos biológicos. Los epítopos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítopo conformacional se produce yuxtaponiendo espacialmente aminoácidos de diferentes segmentos de la cadena polipeptídica lineal. Un epítopo lineal es uno producido por restos de aminoácido adyacentes en una cadena polipeptídica. En determinadas circunstancias, un epítopo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando hace referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinean de forma óptima con inserciones o eliminaciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), existe identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente un 95 %, y más preferiblemente al menos aproximadamente un 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las bases nucleotídicas, medida por cualquier algoritmo bien conocido de identidad de secuencia, tal como FASTA, BLAST o Gap, como se analiza a continuación. Una molécula de ácido nucleico que tiene identidad sustancial con una molécula de ácido nucleico de referencia puede codificar, en determinados casos, un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos o sustancialmente similar que el polipéptido codificado por la molécula de ácido nucleico de referencia.

Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean de forma óptima, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando ponderaciones de hueco por defecto, comparten al menos un 95 % de identidad de secuencia, incluso más preferentemente al menos un 98 % o 99 % de identidad de secuencia. Preferiblemente, las posiciones de los restos que no son idénticas difieren en sustituciones de aminoácidos conservativas. Una "sustitución de aminoácido conservativa" es una en que un resto de aminoácido está sustituido por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácido conservativa no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En casos donde dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservativas, el porcentaje de identidad de secuencia o grado de similitud puede ajustarse a la alza para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los medios para hacer este ajuste son bien conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales de hidroxilo-alifáticas: serina y treonina; (3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y (7) cadenas laterales que contienen azufre que son cisteína y metionina. Los grupos de sustitución de aminoácido conservativa son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Como alternativa, un remplazo conservativo es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 divulgada en Gonnet *et al*. (1992) Science 256: 1443-1445. Un remplazo "moderadamente conservativo" es cualquiera cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

La similitud de secuencia para polipéptidos, que también se menciona como identidad de secuencia, se mide típicamente usando un programa informático de análisis de secuencias. El programa informático de análisis de proteínas acopla secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, eliminaciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservativas. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como Gap y Bestfit que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos muy relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse usando FASTA usando parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2000) *supra*). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene una gran cantidad de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul *et al.* (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410 y Altschul *et al.* (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-402.

Características biológicas de los anticuerpos

Los anticuerpos de la presente invención bloquean la interacción entre ErbB3 y su ligando neuregulina-1 (NRG1). Como se usa en este documento, la expresión "bloquea la interacción entre ErbB3 y NRG1" significa que, en un ensayo en que puede detectarse y/o cuantificarse la interacción física entre ErbB3 y NRG1, la adición de un anticuerpo de la invención reduce la interacción entre ErbB3 y NRG1 en al menos un 50 %. Un ensayo ejemplar no limitante que puede usarse para determinar si un anticuerpo bloquea la interacción entre ErbB3 humano y NRG1 se ilustra en el ejemplo 4, en este documento. En este ejemplo, los anticuerpos se mezclan con la proteína ErbB3, y después la mezcla de anticuerpo/ErbB3 se aplica a una superficie recubierta con proteína NRG1. Después de eliminar por lavado las moléculas no unidas, se mide la cantidad de ErbB3 unido a la superficie recubierta con NRG1. Usando cantidades variables de anticuerpo en este formato de ensayo, puede calcularse la cantidad de anticuerpo necesaria para bloquear un 50 % de ErbB3 aNRG1 y expresarse como un valor de CI_{50}. La presente divulgación incluye anticuerpos anti-ErbB3 que muestran una CI_{50} de menos de aproximadamente 600 pM cuando se ensayan en un ensayo de unión de ErbB3/NRG1 como se describe anteriormente, o un ensayo sustancialmente similar. Por ejemplo, la divulgación incluye anticuerpos anti-ErbB3 que muestran una CI_{50} de menos de aproximadamente 600, 500, 400, 300, 290, 280, 270, 260, 250, 240, 230, 220, 210, 200, 190, 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 18, 16, 14, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 pM cuando se ensayan en un ensayo de unión de ErbB3/NRG1 como se describe anteriormente, o un ensayo sustancialmente similar.

Como alternativa, se puede determinar si un anticuerpo bloquea la interacción entre ErbB3 y NRG1 usando un formato de ensayo basado en células que detecta cambios en la señalización celular inducida por NRG1. Los formatos de ensayo ejemplares de este tipo se ilustran en los ejemplos 6 y 8, en este documento. En estos ejemplos, se mide el grado de fosforilación de la cinasa Akt y/o ErbB3 en células después de tratamiento con NRG1 en presencia de cantidades variables de anticuerpo anti-ErbB3. En estos formatos de ensayo, el porcentaje de inhibición de la fosforilación de Akt y/o ErbB3 causado por la presencia de un anticuerpo anti-ErbB3 sirve como indicador del grado al que el anticuerpo bloquea la interacción entre ErbB3 y NRG1. La presente invención incluye anticuerpos que inhiben la fosforilación de Akt o ErbB3 en al menos un 60 % cuando se ensayan en un ensayo de fosforilación de Akt o ErbB3 como se describe anteriormente, o un ensayo sustancialmente similar. Por ejemplo, la invención incluye anticuerpos anti-ErbB3 que inhiben la fosforilación de Akt o ErbB3 en al menos aproximadamente un 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % cuando se ensayan en un ensayo de fosforilación de Akt o ErbB3 como se describe anteriormente, o un ensayo sustancialmente similar.

Los anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención también muestran las siguientes propiedades: (1) la capacidad la inducir la internalización de ErbB3 expresado en superficie (véase, por ejemplo, el ejemplo 5, en este documento); (2) la capacidad de inhibir el crecimiento de células tumorales estimulado por NRG1 *in vitro,* en solitario o en combinación con inhibición de EGFR (véase, por ejemplo, el ejemplo 7, en este documento); y (3) la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral en animales (véase, por ejemplo, el ejemplo 9, en este documento).

Cartografiado de epítopos y tecnologías relacionadas

La proteína ErbB3, como todos los miembros de la familia de ErbB/HER, contiene cuatro dominios extracelulares, mencionados como "dominio I", "dominio II", "dominio III", y "dominio IV". El dominio I es la secuencia de aminoácidos representada por los aminoácidos 1 a 190 de la SEQ ID NO:498; El dominio II es la secuencia de aminoácidos representada por los aminoácidos 191 a 308 de la SEQ ID NO:498; El dominio III es la secuencia de aminoácidos representada por los aminoácidos 309 a 499 de la SEQ ID NO:498; y el dominio IV es la secuencia de aminoácidos representada por los aminoácidos 500 a 624 de la SEQ ID NO:498.

La presente invención proporciona anticuerpos anti-ErbB3 que interactúan con un epítopo encontrado dentro del dominio III del dominio extracelular de ErbB3. El epítopo o epítopos pueden consistir de una o más secuencias contiguas de 3 o más (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más) aminoácidos ubicados dentro del dominio III de ErbB3. Como alternativa, el epítopo puede consistir en una pluralidad de aminoácidos no contiguos (o secuencias de aminoácidos) ubicadas dentro del dominio III de ErbB3. Se proporcionan anticuerpos anti-ErbB3 que interactúan con uno o más aminoácidos ubicados dentro de los siguientes segmentos de aminoácidos del dominio III: aminoácidos 345-367 de la SEQ ID NO:498, aminoácidos 423-439 de la SEQ ID NO:498; y aminoácidos 451-463 de la SEQ ID NO:498. La presente invención proporciona anticuerpos anti-ErbB3 que interactúan con al menos un aminoácido dentro de cada uno de los segmentos de aminoácidos del dominio III mencionados anteriormente (es decir, dentro de cada uno de los aminoácidos 345-367, 423-439 y 451-463 de la SEQ ID NO:498).

Diversas técnicas conocidas para los expertos en la materia pueden usarse para determinar si un anticuerpo "interactúa con uno o más aminoácidos" dentro de un polipéptido o proteína. Las técnicas ejemplares incluyen, por ejemplo, ensayo de bloqueo cruzado rutinario tal como el descrito en Antibodies, Harlow y Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY), análisis mutacional de barrido con alanina, análisis de transferencias de péptidos (Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248:443-463), y análisis de escisión de péptidos. Además, pueden emplearse métodos tales como escisión de epítopos, extracción de epítopos y modificación química de antígenos (Tomer, 2000,

Protein Science 9:487-496). Otro método que puede usarse para identificar los aminoácidos dentro de un polipéptido con que interactúa un anticuerpo es el intercambio de hidrógeno/deuterio detectado por espectrometría de masas. (Véase,porejemplo, el ejemplo 11 en este documento). En términos generales, el método de intercambio de hidrógeno/deuterio implica el marcaje con deuterio de la proteína de interés, seguido por unión del anticuerpo a la proteína marcada con deuterio. A continuación, el complejo de proteína/anticuerpo se transfiere a agua para permitir que se produzca el intercambio de hidrógeno-deuterio en todos los restos excepto en los restos protegidos por el anticuerpo (que permanecen marcados con deuterio). Después de la disociación del anticuerpo, la proteína diana se somete a escisión con proteasa y análisis de espectrometría de masas, revelando de ese modo los restos marcados con deuterio que corresponden a los aminoácidos específicos con que interactúa el anticuerpo. Véase, por ejemplo, Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267(2):252-259; Engen y Smith (2001) Anal. Chem. 73:256A-265A.

También se describen en este documento anticuerpos anti-ErbB3 que se unen al mismo epítopo que cualquiera de los anticuerpos ejemplares específicos descritos en este documento (por ejemplo, H1M1819N, H2M1821N, H2M1824N, H2M1827N, H1M1828N, H2M1829N, H2M1930N, H2M1934N, H2M1938N, H1M1940N, etc.). Asimismo, la presente divulgación también incluye anticuerpos anti-ErbB3 que compiten por la unión a ErbB3 o un fragmento de ErbB3 con cualquiera de los anticuerpos ejemplares específicos descritos en este documento (por ejemplo, H1M1819N, H2M1821N, H2M1824N, H2M1827N, H1M1828N, H2M1829N, H2M1930N, H2M1934N, H2M1938N, H1M1940N, etc.).

Se puede determinar fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítopo que, o compite por la unión con, un anticuerpo anti-ErbB3 de referencia usando métodos rutinarios conocidos en la técnica. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de ensayo se une al mismo epítopo que un anticuerpo anti-ErbB3 de referencia de la invención, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una proteína o péptido ErbB3 en condiciones de saturación. A continuación, se evalúa la capacidad de un anticuerpo de ensayo de unirse a la molécula ErbB3. Si el anticuerpo de ensayo puede unirse a ErbB3 después de unión por saturación con el anticuerpo anti-ErbB3 de referencia, puede concluirse que el anticuerpo de ensayo se une a un epítopo diferente del anticuerpo anti-ErbB3 de referencia. Por otro lado, si el anticuerpo de ensayo no puede unirse a la molécula ErbB3 después de la unión por saturación con el anticuerpo anti-ErbB3 de referencia, entonces el anticuerpo de ensayo puede unirse al mismo epítopo que el epítopo al que se une el anticuerpo anti-ErbB3 de referencia de la invención. Entonces puede realizarse experimentación rutinaria adicional (por ejemplo, mutación de péptidos y análisis de unión) para confirmar si la ausencia observada de unión del anticuerpo de ensayo se debe, de hecho, a la unión al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia o si el bloqueo estérico (u otro fenómeno) es responsable de la ausencia de la unión observada. Los experimentos de este tipo pueden realizarse usando ELISA, RIA, Biacore, citometría de flujo o cualquier otro ensayo cuantitativo o cualitativo de unión de anticuerpos disponible en la técnica. Dos anticuerpos pueden unirse al mismo epítopo (o solapando) si, por ejemplo, un exceso de factor 1, 5, 10, 20 o 100 de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos un 50 %, pero preferiblemente un 75 %, 90 % o incluso un 99 % medida en un ensayo de unión competitiva (véase, por ejemplo, Junghans et al., *Cancer Res*. 1990:50:1495-1502). Como alternativa, se considera que dos anticuerpos se unen al mismo epítopo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácido en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Se considera que dos anticuerpos tienen "epítopos solapantes" si únicamente un subconjunto de las mutaciones de aminoácido que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

Para determinar si un anticuerpo compite por la unión con un anticuerpo anti-ErbB3 de referencia, se realiza la metodología de unión descrita anteriormente en dos orientaciones: En una primera orientación, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una molécula ErbB3 en condiciones de saturación seguido por evaluación de la unión del anticuerpo de ensayo a la molécula ErbB3. En una segunda orientación, se permite que el anticuerpo de ensayo se una a una molécula ErbB3 en condiciones de saturación seguido por evaluación del anticuerpo de referencia a la molécula ErbB3. Si, en ambas orientaciones, únicamente el primer anticuerpo (de saturación) puede unirse a la molécula ErbB3, entonces se concluye que el anticuerpo de ensayo y el anticuerpo de referencia compiten por la unión a ErbB3. Como apreciará un experto en la materia, un anticuerpo que compite por la unión con un anticuerpo de referencia puede que no se una necesariamente al mismo epítopo que el anticuerpo de referencia, sino que puede bloquear estéricamente la unión del anticuerpo de referencia mediante la unión a un epítopo solapante o adyacente.

Preparación de anticuerpos humanos

Los métodos para generar anticuerpos monoclonales, incluyendo anticuerpos monoclonales completamente humanos son conocidos en la técnica. Cualquiera de dichos métodos conocidos puede usarse en el contexto de la presente invención para preparar anticuerpos humanos que se unan específicamente a ErbB3 humano.

Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, inicialmente se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad contra ErbB3 que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como en la siguiente sección experimental, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan para las características deseables, incluyendo la afinidad, selectividad, epítopo, etc. Las regiones constantes de ratón se remplazan con una región constante humana deseada para generar el anticuerpo completamente humano de la invención, por ejemplo, IgG1 o IgG4 de tipo silvestre o modificada. Aunque la región

constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad de diana residen en la región variable.

Bioequivalentes

Los anticuerpos anti-ErbB3 y fragmentos de anticuerpos descritos en este documento abarcan proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían de las de los anticuerpos descritos, pero que retienen la capacidad de unirse a ErbB3. Dichos anticuerpos variantes y fragmentos de anticuerpo comprenden una o más adiciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos cuando se comparan con la secuencia precursora, pero muestran actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los anticuerpos descritos. Asimismo, las secuencias de ADN que codifican el anticuerpo anti-ErbB3 descritas en este documento abarcan secuencias que comprenden una o más adiciones, eliminaciones o sustituciones de nucleótidos en comparación con la secuencia divulgada, pero que codifican un anticuerpo anti-ErbB3 o fragmento de anticuerpo que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo anti-ErbB3 o fragmento de anticuerpo. Los ejemplos de dichas secuencias variantes de aminoácido y ADN se analizan anteriormente.

Dos proteínas de unión a antígeno o anticuerpos se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya tasa y grado de absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, en una sola dosis o en múltiples dosis. Algunos anticuerpos se considerarán equivalentes o alternativas farmacéuticas si son equivalentes en el grado de su absorción, pero no en su tasa de absorción y aún pueden considerarse bioequivalentes porque dichas diferencias en la tasa de absorción son intencionadas y se reflejan en el marcaje, no son esenciales para obtener las concentraciones eficaces del fármaco en el organismo en, por ejemplo, uso crónico, y se consideran médicamente insignificantes para el producto farmacológico particular estudiado.

Dos proteínas de unión a antígeno pueden ser bioequivalentes si no hay diferencias clínicamente importantes en su seguridad, pureza y potencia.

Dos proteínas de unión a antígeno pueden ser bioequivalentes si un paciente puede cambiarse una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin un aumento esperado en el riesgo de efectos adversos, incluyendo un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o eficacia disminuida en comparación con tratamiento continuado sin dicho cambio.

Dos proteínas de unión a antígeno pueden ser bioequivalentes si ambas actúan por un mecanismo o mecanismos comunes de acción para la afección o afecciones de uso, en la medida en que dichos mecanismos sean conocidos.

La bioequivalencia puede demostrarse por métodos *in vivo* e *in vitro*. Las medidas de bioequivalencia incluyen, por ejemplo, (a) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos, en que se mide la concentración del anticuerpo o sus metabolitos en sangre, plasma, suero u otro líquido biológico como una función del tiempo; (b) un ensayo *in vitro* que sea correlacionado con y es razonablemente predictivo de datos de biodisponibilidad *in vivo* en seres humanos; (c) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos en que se mide el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o su diana) como una función del tiempo; y (d) en un ensayo clínico bien controlado que establece la seguridad, eficacia o biodisponibilidad o bioequivalencia de un anticuerpo.

Las variantes bioequivalentes de anticuerpos anti-ErbB3 de la invención pueden construirse, por ejemplo, generando diversas sustituciones de restos o secuencias o eliminando restos terminales o internos o secuencias no necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, los restos de cisteína no esenciales para la actividad biológica pueden eliminarse o remplazarse con otros aminoácidos para evitar la formación de puentes disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos tras la renaturalización. En otros contextos, los anticuerpos bioequivalentes pueden incluir variantes de anticuerpo anti-ErbB3 que comprenden cambios de aminoácido que modifican las características de glucosilación de los anticuerpos, por ejemplo, mutaciones que eliminan o retiran la glucosilación.

Selectividad de especie y reactividad cruzada de especie

De acuerdo con determinados aspectos de la divulgación, los anticuerpos anti-ErbB3 se unen a ErbB3 humano, pero no a ErbB3 de otras especies. La presente divulgación también incluye anticuerpos anti-ErbB3 que se unen a ErbB3 humano y a ErbB3 de una o más especies no humanas. Por ejemplo, los anticuerpos anti-ErbB3 pueden unirse a ErbB3 humano y pueden unirse o no unirse, según pueda ser el caso, a uno o más de ErbB3 de ratón, rata, cobaya, hámster, jerbo, cerdo, gato, perro, conejo, cabra, oveja, vaca, caballo, camello, macaco cangrejero, tití, macaco de la India o chimpancé.

Inmunoconjugados

La invención abarca anticuerpos monoclonales anti-ErbB3 conjugados con un resto terapéutico ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunodepresor o un radioisótopo. Los agentes citotóxicos incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Los ejemplos de agentes

citotóxicos adecuados y agentes quimioterapéuticos para formar inmunoconjugados son conocidos en la técnica, (véase, por ejemplo, el documento WO 05/103081).

Anticuerpos multiespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; Kufer et al., 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244. Los anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención pueden unirse a o coexpresarse con otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse de forma funcional (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente u otra manera) a una o más entidades moleculares diferentes, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos biespecíficos en los que un brazo de una inmunoglobulina es específico para ErbB3 humano o un fragmento del mismo, y el otro brazo de la inmunoglobulina es específico para una segunda diana terapéutica (por ejemplo, EGFR, EGFRvIII, ErbB2/HER2, ErbB4, VEGF o Ang2) o está conjugado a un resto terapéutico.

Un formato de anticuerpo biespecífico ejemplar que puede usarse en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio C_H3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C_H3 de Ig, en el que el primer y el segundo dominio C_H3 de Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido, y en el que al menos una diferencia de aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio C_H3 de Ig se une a proteína A y el segundo dominio C_H3 de Ig contiene una mutación que reduce o anula la unión a proteína A tal como una modificación H95R (por numeración de exones IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C_H3 puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Modificaciones adicionales que pueden encontrarse dentro del segundo C_H3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4.

Formulación terapéutica y administración

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos anti-ErbB3 o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan una transferencia, suministro, tolerancia y similares mejoradas. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, lípidos (catiónicos o aniónicos) que contienen vesículas (tales como LIPOFECTIN™), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de grasa en agua y agua en grasa, emulsiones de Carbowax (polietilenglicoles de diversas masas moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contiene Carbowax. Véase también, Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis de anticuerpo administrada a un paciente puede variar dependiendo de la edad y el tamaño del paciente, la enfermedad diana, las condiciones, la vía de administración y similares. La dosis preferida se calcula típicamente de acuerdo con el peso corporal o el área superficial del cuerpo. Cuando un anticuerpo de la presente invención se usa para tratar una afección o enfermedad asociada con la actividad ErbB3 en un paciente adulto, puede ser ventajoso administrar de forma intravenosa el anticuerpo de la presente invención normalmente en una única dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, la frecuencia y la duración del tratamiento, pueden ajustarse. Las dosificaciones eficaces y posologías para administrar anticuerpos anti-ErbB3 pueden determinarse empíricamente; por ejemplo, puede controlarse el progreso del paciente por evaluación periódica, y ajustarse la dosis en consecuencia. Además, pueden realizarse aumentos entre especies de dosificaciones usando métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Mordenti *et al.*, 1991, Pharmaceut. Res. 8:1351).

Se conocen diversos sistemas de suministro y pueden usarse para administrar la composiciones farmacéuticas de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu *et al*., 1987, J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, aunque sin limitación, vía intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través del revestimiento epitelial o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede suministrarse por vía subcutánea o intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Además, con respecto al suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro de pluma ya tiene aplicaciones en el suministro de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo de suministro de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de suministro de pluma reutilizable generalmente utiliza un cartucho remplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y que el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede desecharse fácilmente y remplazarse con un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de suministro de pluma entonces puede reutilizarse. En un dispositivo de suministro de pluma desechable, no hay un cartucho remplazable. En su lugar, el dispositivo de suministro de pluma desechable viene prellenado con la composición farmacéutica mantenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, el dispositivo completo se desecha.

Numerosos dispositivos de suministro de pluma y autoinyector reutilizables tienen aplicaciones en el suministro subcutáneo de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, aunque sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar solo algunos. Los ejemplos de dispositivos de suministro de pluma desechables que tienen aplicaciones en suministro subcutáneo de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, aunque sin limitación, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), el FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y el KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), el EPIPEN (Dey, L.P.), y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo algunos.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede suministrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, *supra*; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos; véase, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Florida. En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede ubicarse en proximidad de la diana de la composición, requiriendo, por tanto, únicamente una fracción de la dosis sistémica, (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, in Medical Applications of Controlled Release, *supra*, vol. 2, pág. 115-138). Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión por Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyección intravenosa, subcutánea, intracutánea e intramuscular, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos para el público. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal, descrita anteriormente, en un medio acuoso estéril o un medio oleoso convencionalmente usado para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que puede usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleaginoso, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección así preparada se llena preferiblemente en una ampolla apropiada.

De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los ingredientes activos. Dichas formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo mencionado anteriormente contenida generalmente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por forma de dosificación en una dosis unitaria; especialmente en forma de inyección, Se prefiere que el anticuerpo mencionado anteriormente esté contenido en aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg y en aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg para las otras formas de dosificación.

Usos terapéuticos de los anticuerpos

Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento, prevención y/o mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con o mediado por la actividad ErbB3 o tratable por el bloqueo de la interacción entre ErbB3 y un ligando de ErbB3 (por ejemplo, NRG1). Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de la presente invención pueden usarse parar tratar, por ejemplo, tumores primarios y/o metastásicos que surgen en el cerebro y las meninges, la orofaringe, el árbol pulmonar y bronquial, el tracto gastrointestinal, el sistema reproductor masculino y femenino, el músculo, el hueso, la piel y anejos cutáneos, el tejido conjuntivo, el bazo, el sistema inmunitario, las células que forman la sangre y la médula ósea, el hígado y el sistema urinario, y órganos sensitivos especiales tales como el ojo. En determinadas realizaciones, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de la

invención se usan para tratar uno o más de los siguientes cánceres: carcinoma de células renales, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, gliomas malignos, osteosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer gástrico (por ejemplo, cáncer gástrico con amplificación MET), mesotelioma maligno, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer broncopulmonar microcítico, cáncer broncopulmonar no microcítico (por ejemplo, cáncer broncopulmonar no microcítico dependiente de EGFR), sarcoma sinovial, cáncer de tiroides o melanoma.

Los anticuerpos de la presente invención también pueden usarse para tratar un tumor que es resistente a, o ha llegado a ser resistente a, un tratamiento anti-EGFR o anti-HER2. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona métodos que comprenden (a) identificar a un paciente que tiene un tumor que es resistente, o ha llegado a ser resistente, a uno o más de un anticuerpo anti-EGFR (por ejemplo, cetuximab), un inhibidor de molécula pequeña de EGFR (por ejemplo, eriotinib), un anticuerpo anti-HER2 (por ejemplo, trastuzumab) y/o un inhibidor de molécula pequeña de HER2; y (b) administrar al paciente un anticuerpo anti-ErbB3 de la presente invención, en solitario o en combinación con un anticuerpo anti-EGFR (por ejemplo, cetuximab), un inhibidor de molécula pequeña de EGFR (por ejemplo, eriotinib), un anticuerpo anti-HER2 (por ejemplo, trastuzumab) y/o un inhibidor de molécula pequeña de HER2. Se analizan tratamientos de combinación en más detalle a continuación.

Tratamientos de combinación

En este documento se describen regímenes de administración terapéutica que comprenden administrar un anticuerpo anti-ErbB3 de la presente invención en combinación con al menos un componente terapéuticamente activo adicional. Los ejemplos no limitantes de dichos componentes terapéuticamente activos adicionales incluyen otros antagonistas de ErbB3 (por ejemplo, un segundo anticuerpo anti-ErbB3 o inhibidor de molécula pequeña de ErbB3), un antagonista de ErbB2/HER2 (por ejemplo anticuerpo anti-HER2 [por ejemplo, trastuzumab] o inhibidor de molécula pequeña de la actividad HER2), un antagonista de ErbB4 (por ejemplo, anticuerpo anti-ErbB4 o inhibidor de molécula pequeña de la actividad de ErbB4), un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (por ejemplo, anticuerpo anti-EGFR [por ejemplo, cetuximab o panitumumab] o inhibidor de molécula pequeña de la actividad de EGFR [por ejemplo, erlotinib o gefitinib]), un antagonista de EGFRvIII (por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a EGFRvIII, un antagonista de VEGF (por ejemplo, un VEGF-Trap, véase, por ejemplo, el documento US 7087411 (también mencionado en este documento como "proteína de fusión inhibidora de VEGF"), anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, bevacizumab), un inhibidor de cinasa de molécula pequeña del receptor de VEGF (por ejemplo, sunitinib, sorafenib o pazopanib), o un anticuerpo anti-DLL4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL4 divulgado en el documento US 2009/0142354 tal como REGN421), etc.). Otros agentes que pueden administrarse de forma beneficiosa en combinación con los anticuerpos anti-ErbB3 de la invención incluyen inhibidores de citocina, incluyendo inhibidores de citocina de molécula pequeña y anticuerpos que se unen a citocinas tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18 o a sus receptores respectivos. La presente divulgación también incluye combinaciones terapéuticas que comprenden cualquiera de los anticuerpos anti-ErbB3 mencionados en este documento y un inhibidor de uno o más de VEGF, DLL4, EGFR o cualquiera de las citocinas mencionadas anteriormente, en las que el inhibidor es un aptámero, una molécula antisentido, una ribozima, una ARNip, un pepticuerpo, un nanocuerpo o un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, fragmento Fab; fragmento $F(ab')_2$; fragmento Fd; fragmento Fv; scFv; fragmento dAb; u otras moléculas genomanipuladas, tales como diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos y unidades de reconocimiento mínimas). Los anticuerpos anti-ErbB3 de la invención también pueden administrarse en combinación con antivíricos, antibióticos, analgésicos, corticoesteroides y/o AINE. Los anticuerpos anti-ErbB3 de la invención también pueden administrarse como parte de un régimen de tratamiento que también incluye tratamiento por radiación y/o quimioterapia convencional. El componente o componentes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse antes de, simultáneamente con, o después de la administración de un anticuerpo anti-ErbB3 de la presente invención; (para los fines de la presente divulgación, dichos regímenes de administración se consideran la administración de un anticuerpo anti-ErbB3 "en combinación con" un componente terapéuticamente activo de la invención).

Regímenes de administración

De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, pueden administrarse múltiples dosis de un anticuerpo anti-ErbB3 a un sujeto durante un curso de tiempo definido. Los métodos comprenden administrar secuencialmente a un sujeto múltiples dosis de un anticuerpo anti-ErbB3. Como se usa en este documento, "administrar secuencialmente" significa que cada dosis de anticuerpo anti-ErbB3 se administra al sujeto en un diferente punto en el tiempo, por ejemplo, en diferentes días separados por un intervalo predeterminado (por ejemplo, horas, días, semanas o meses). Los métodos pueden comprender administrar secuencialmente al paciente una única dosis inicial de un anticuerpo anti-ErbB3, seguida por una o más dosis secundarias del anticuerpo anti-ErbB3, y opcionalmente seguidas por una o más dosis terciarias del anticuerpo anti-ErbB3.

Las expresiones "dosis inicial", "dosis secundarias", y "dosis terciarias", se refieren a la secuencia temporal de administración del anticuerpo anti-ErbB3. Por tanto, la "dosis inicial" es la dosis que se administra al inicio del régimen de tratamiento (también mencionada como la "dosis basal"); las "dosis secundarias" son las dosis que se administran después de la dosis inicial; y las "dosis terciarias" son las dosis que se administran después de las dosis

secundarias. Las dosis iniciales, secundarias y terciarias pueden contener todas la misma cantidad de anticuerpo anti-ErbB3, pero generalmente pueden diferir entre sí en términos de frecuencia de administración. En determinadas realizaciones, sin embargo, la cantidad de anticuerpo anti-ErbB3 contenida en las dosis iniciales, secundarias y/o terciarias varían entre sí (por ejemplo, ajustadas a la alza o a la baja según lo apropiado) durante el curso de tratamiento. En determinadas realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o 5) dosis al inicio del régimen de tratamiento como "dosis de carga" seguidas por dosis posteriores que se administran en una base menos frecuente (por ejemplo, "dosis de mantenimiento").

En una realización ejemplar de la presente invención, cada dosis secundaria y/o terciaria se administra de 1 a 26 (por ejemplo, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, ½ %, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ o más) semanas después de la dosis inmediatamente anterior. La expresión "la dosis inmediatamente anterior", como se usa en este documento, significa, en una secuencia de administraciones múltiples, la dosis de anticuerpo anti-ErbB3 que se administra a un paciente antes de la administración de la siguiente dosis en la secuencia sin dosis intermedias.

Los métodos pueden comprender administrar a un paciente cualquier cantidad de dosis secundarias y/o terciarias de un anticuerpo anti-ErbB3. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, se administra únicamente una sola dosis secundaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis secundarias al paciente. Asimismo, en determinadas realizaciones, se administra únicamente una sola dosis terciaria al paciente. En otras realizaciones, se administran dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) dosis terciarias al paciente.

En realizaciones que implican múltiples dosis secundarias, cada dosis secundaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis secundarias. Por ejemplo, cada dosis secundaria puede administrarse al paciente de 1 a 2 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. Asimismo, en realizaciones que implican múltiples dosis terciarias, cada dosis terciaria puede administrarse a la misma frecuencia que las otras dosis terciarias. Por ejemplo, cada dosis terciaria puede administrarse al paciente de 2 a 4 semanas después de la dosis inmediatamente anterior. Como alternativa, la frecuencia a la que se administran las dosis secundarias y/o terciarias a un paciente puede variar sobre el curso del régimen de tratamiento. La frecuencia de administración también puede ajustarse durante el curso de tratamiento por un médico dependiendo de las necesidades del paciente individual después de examen clínico.

Cualquiera de los anticuerpos anti-ErbB3 ejemplares divulgados en este documento puede usarse en el contexto de los regímenes de administración anteriores.

Usos de diagnóstico de los anticuerpos

Los anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención también pueden usarse para detectar y/o medir ErbB3 en una muestra, por ejemplo, con fines de diagnóstico. Por ejemplo, un anticuerpos anti-ErbB3, o fragmento del mismo, puede usarse para diagnosticar una afección o enfermedad caracterizada por la expresión aberrante (por ejemplo, sobreexpresión, subexpresión, ausencia de expresión, etc.) de ErbB3. Los ensayos de diagnóstico ejemplares para ErbB3 pueden comprender, por ejemplo, poner en contacto una muestra, obtenida de un paciente, con un anticuerpo anti-ErbB3 de la invención, en los que el anticuerpo anti-ErbB3 se marca con un marcador detectable o molécula indicadora. Como alternativa, puede usarse un anticuerpo anti-ErbB3 no marcado en aplicaciones de diagnóstico en combinación con un anticuerpo secundario que está marcado de forma detectable por sí mismo. el marcado detectable o molécula indicadora puede ser un radioisótopo, tal como ^{3}H, ^{14}C, ^{32}P, ^{35}S o ^{125}I; un resto fluorescente o quimioluminiscente tal como isotiocianato de fluoresceína o rodamina; o una enzima tal como una fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, peroxidasa de rábano rusticano o luciferasa. Los ensayos ejemplares específicos que pueden usarse para detectar o medir ErbB3 en una muestra incluyen ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA), radioinmunoensayo (RIA) y clasificación celular activada por fluorescencia (FACS).

Las muestras que pueden usarse en ensayos de diagnóstico de ErbB3 incluyen cualquier tejido o muestra de fluido que se puede obtener de un paciente que contiene cantidades detectables de proteína ErbB3 o fragmentos de la misma, en condiciones normales o patológicas. En general, los niveles de ErbB3 en una muestra particular obtenida de un paciente sano (por ejemplo, un paciente no afectado con una enfermedad o afección asociada con niveles o actividad anómalos de ErbB3) se medirán para estableces inicialmente un nivel basal, o patrón de ErbB3. Este nivel basal de ErbB3 entonces puede compararse frente a los niveles de ErbB3 medidos en muestras obtenidas de individuos sospechosos de tener una enfermedad o afección relacionada con ErbB3.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación completa y descripción de la manera en que preparar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no pretenden limitar el alcance de lo que los autores de la invención consideran su invención. Se han hecho esfuerzos por asegurar la precisión con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero deben

tenerse en cuenta algunos errores experimentales y desviaciones. Salvo que se indique de otra manera, las partes son partes en peso, la masa molecular es la masa molecular promedio, la temperatura es en grados Celsius y la presión es en o cerca de atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra ErbB3 humano

Se administró directamente un inmunógeno que comprende el ectodominio de ErbB3 humano, con un adyuvante para estimular la repuesta inmunitaria, a un ratón VELOCIMMUNE® que comprende ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera kappa de inmunoglobulina humana. La respuesta inmunitaria de anticuerpo se controló por un inmunoensayo específico de ErbB3. Cuando se consiguió una respuesta inmunitaria deseada, se recogieron los esplenocitos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para conservar su viabilidad y formar líneas celulares de hibridoma. Las líneas celulares de hibridoma se cribaron y seleccionaron para identificar líneas celulares que producen anticuerpos específicos para ErbB3. Usando esta técnica, se obtuvieron varios anticuerpos quiméricos anti-ErbB3 (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes de ratón); los anticuerpos ejemplares generados de esta manera se denominaron del siguiente modo: H1M1819N, H2M1821N, H2M1824N, H2M1827N, H1M1828N, H2M1829N, H2M1930N, H2M1934N, H2M1936N, H2M1937N, H2M1938N y H1M1940N.

Los anticuerpos anti-ErbB3 también se aislaron directamente de linfocitos B positivos a antígenos sin fusión a células de mieloma, como se describe en el documento US 2007/0280945A1. Usando este método, se obtuvieron varios anticuerpos anti-ErbB3 completamente humanos (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes humanos); los anticuerpos ejemplares generados de esta manera se denominaron del siguiente modo: H4H2084P, H4H2092P, H4H2094P, H4H2098P, H4H2102P, H4H2108P, H4H2111P, H4H2114P, H4H2132P, H4H2138P, H4H2140P, H4H2143P, H4H2146P, H4H2147P, H4H2148P, H4H2151P, H4H2153P, H4H2154P y H4H2290P.

Determinadas propiedades biológicas de los anticuerpos anti-ErbB3 ejemplares generados de acuerdo con los métodos de este ejemplo se describen en detalle en los ejemplos expuestos a continuación.

Ejemplo 2. Secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y ligera

La tabla 1 expone las parejas de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y ligera de anticuerpos anti-ErbB3 seleccionados y sus identificadores de anticuerpo correspondientes.

Tabla 1

	SEQ ID NO:							
Denominación de anticuerpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
2084P	2	4	6	8	10	12	14	16
2092P	18	20	22	24	26	28	30	32
2094P	34	36	38	40	42	44	46	48
2098P	50	52	54	56	58	60	62	64
2102P	66	68	70	72	74	76	78	80
2108P	82	84	86	88	90	92	94	96
2111P	98	100	102	104	106	108	110	112
2114P	114	116	118	120	122	124	126	128
2132P	130	132	134	136	138	140	142	144
2138P	146	148	150	152	154	156	158	160
2140P	162	164	166	168	170	172	174	176
2143P	178	180	182	184	186	188	190	192
2146P	194	196	198	200	202	204	206	208
2147P	210	212	214	216	218	220	222	224
2148P	226	228	230	232	234	236	238	240
2151P	242	244	246	248	250	252	254	256

	SEQ ID NO:							
Denominación de anticuerpo	**HCVR**	**HCDR1**	**HCDR2**	**HCDR3**	**LCVR**	**LCDR1**	**LCDR2**	**LCDR3**
2153P	258	260	262	264	266	268	270	272
2154P	274	276	278	280	282	284	286	288
2290P	290	292	294	296	298	300	302	304
1819N	306	308	310	312	314	316	318	320
1821N	322	324	326	328	330	332	334	336
1824N	338	340	342	344	346	348	350	352
1827N	354	356	358	360	362	364	366	368
1828N	370	372	374	376	378	380	382	384
1829N	386	388	390	392	394	396	398	400
1930N	402	404	406	408	410	412	414	416
1934N	418	420	422	424	426	428	430	432
1936N	434	436	438	440	442	444	446	448
1937N	450	452	454	456	458	460	462	464
1938N	466	468	470	472	474	476	478	480
1940N	482	484	486	488	490	492	494	496

Los anticuerpos se mencionan típicamente en este documento de acuerdo con la siguiente nomenclatura: prefijo Fc (por ejemplo, "H4H", "H1M", "H2M"), seguido por un identificador numérico (por ejemplo, "2084" como se muestra en la tabla 1), seguido por un sufijo "P" o "N". Por tanto, de acuerdo con esta nomenclatura, un anticuerpo puede mencionarse en este documento como, por ejemplo, "H4H2084P". Los prefijos H4H, H1M y H2M en las denominaciones de anticuerpo usadas en este documento indican la región Fc particular del anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo "H2M" tiene una Fc de IgG2 de ratón, mientras que un anticuerpo "H4H" tiene una Fc de IgG4 humana. Como apreciará un experto en la materia, un anticuerpo H1M o H2M puede convertirse en un anticuerpo H4H, y viceversa, pero en cualquier caso, los dominios variables (incluyendo las CDR) - que se indican por los identificadores numéricos mostrados en la tabla 1 - permanecerán iguales. Los sufijos P y N en las denominaciones de anticuerpo usadas en este documento se refieren a anticuerpos que tienen cadenas pesadas y ligeras con secuencias CDR idénticas, pero con variaciones de secuencia en las regiones que están fuera de las secuencias CDR (es decir, las regiones flanqueantes). Por tanto, las variantes P y N de un anticuerpo particular tienen secuencias CDR idénticas dentro de sus regiones variables de cadena pesada y ligera, pero difieren entre sí dentro de sus regiones flanqueantes.

Construcciones de control usadas en los siguientes ejemplos

Se incluyeron diversas construcciones de control (anticuerpos anti-ErbB3) en los siguientes experimentos con fines comparativos. Las construcciones de control se denominan de la siguiente manera: Control I: un anticuerpo anti-ErbB3 con dominios variables de cadena pesada y ligera que tienen las secuencias de aminoácidos de los dominios correspondientes de "Mab#6," como se expone en el documento US 7 846 440; Control II: un anticuerpo anti-ErbB3 humano con dominios variables de cadena pesada y ligera que tienen las secuencias de aminoácidos de los dominios correspondientes de "U1-59," como se expone en el documento US 7 705 130; y Control III: un anticuerpo anti-ErbB3 humano con dominios variables de cadena pesada y ligera que tienen las secuencias de aminoácidos de los dominios correspondientes de "U1-53," como se expone en el documento US 7 705 130.

Ejemplo 3. Afinidades de unión y constantes cinéticas obtenidas por resonancia de plasmones superficiales de anticuerpos Anti-ErbB3 monoclonales humanos

Las afinidades de unión y constantes cinéticas de anticuerpos anti-ErbB3 monoclonales humanos se determinaron por resonancia de plasmones superficiales a 25 °C y 37 °C (tablas 2-4). Las mediciones se realizaron en un instrumento Biacore 2000 o T100. Los anticuerpos, expresados con Fc de ratón (prefijo H1M; H2M) o Fc de IgG4 humano (prefijo H4H), se capturaron en una superficie detectora anti-Fc de ratón o anti-Fc humano (formato de captura de Mab) y se inyectó proteína soluble monomérica (ErbB3.mmh; SEQ ID NO: 497) o dimérica (ErbB3-hFc; SEQ ID NO: 498 o ErbB3-mFc; SEQ ID NO: 499) sobre la superficie. Las constantes de velocidad de asociación (k_a) y disociación (k_d) cinéticas se determinaron procesando y ajustando los datos a un modelo de unión 1:1 usando el

programa informático de ajuste de curvas Scrubber 2.0. Las constantes en equilibrio de disociación de unión (K_D) y las semividas disociativas ($t_{1/2}$) se calcularon a aprtir de las constantes de velocidad cinéticas como: K_D (M) = k_d/k_a; y $t_{1/2}$ (min) = (ln2/(60*k_d). Varios clones mostraron afinidad subnanomolar para la proteína ErbB3 monomérica (hErbB3.mmh).

Tabla 2: Afinidades de unión por Biacore de mAb de hibridoma (H1M y H2M) a 25 °C

Unión a 25 °C / Formato de captura de Mab					
Anticuerpo	Analito	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Molar)	T½
H1M1819N	hErbB3.mmh	3,19E+05	3,22E-04	1,01E-09	36
	hErbB3.hFc	4,80E+05	5,88E-05	1,22E-10	196
H2M1821N	hErbB3.mmh	2,29E+05	1,99E-04	8,67E-10	58
	hErbB3.hFc	4,61E+05	1,90E-05	4,13E-11	608
H2M1824N	hErbB3.mmh	2,23E+05	4,56E-05	2,05E-10	254
	hErbB3.hFc	4,31E+05	1,44E-06	3,34E-12	8026
H2M1827N	hErbB3.mmh	2,19E+05	8,96E-05	4,09E-10	129
	hErbB3.hFc	4,39E+05	7,58E-06	1,73E-11	1524
H1M1828N	hErbB3.mmh	5,13E+05	2,65E-04	5,15E-10	44
	hErbB3.hFc	1,56E+06	4,34E-05	2,79E-11	266
H2M1829N	hErbB3.mmh	2,30E+05	6,46E-05	2,81E-10	179
	hErbB3.hFc	4,36E+05	8,61E-06	1,98E-11	1341
H2M1930N	hErbB3.mmh	1,96E+05	1,09E-04	5,59E-10	106
	hErbB3.hFc	4,04E+05	8,27E-06	2,05E-11	1396
H2M1934N	hErbB3.mmh	1,68E+05	7,35E-05	4,38E-10	157
	hErbB3.hFc	3,59E+05	7,97E-06	2,22E-11	1450
H2M1936N	hErbB3.mmh	4,32E+04	2,85E-04	6,59E-09	41
	hErbB3.hFc	6,41E+04	6,97E-05	1,09E-09	166
H2M1937N	hErbB3.mmh	8,26E+04	5,63E-05	6,82E-10	205
	hErbB3.hFc	1,10E+05	1,27E-05	1,16E-10	908
H2M1938N	hErbB3.mmh	2,41E+05	1,44E-04	5,99E-10	80
	hErbB3.hFc	4,51E+05	1,36E-05	3,01E-11	851
H1M1940N	hErbB3.mmh	2,89E+05	1,38E-04	4,77E-10	84
	hErbB3.hFc	4,60E+05	2,43E-05	5,29E-11	475
Control I	hErbB3.mmh	5,14E+04	2,15E-04	4,18E-09	54
	hErbB3.hFc	4,63E+04	1,63E-05	3,51E-10	711
Control II	hErbB3.mmh	1,41E+05	3,24E-04	2,30E-09	36
	hErbB3.hFc	1,53E+05	4,28E-05	2,80E-10	270
Control III	hErbB3.mmh	1,54E+06	3,15E-02	2,05E-08	0,4
	hErbB3.hFc	3,78E+06	8,84E-05	2,34E-11	131

Tabla 3: Afinidades de unión por Biacore de mAb de Fc humanos (H4H) a 25 °C

Unión a 25 °C / Formato de captura de Mab					
	Analito	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Molar)	T½
H4H1819N	hErbB3.mmh	8,10E+06	3,51E-04	4,35E-11	33
	hErbB3.mFc	1,64E+07	1,54E-05	9,43E-13	748
H4H1821N	hErbB3.mmh	3,80E+06	1,92E-04	5,10E-11	60
	hErbB3.mFc	1,22E+07	4,33E-06	3,55E-13	2665
H4H2084P	hErbB3.mmh	2,49E+06	5,96E-05	2,39E-11	179
	hErbB3.mFc	3,83E+06	3,95E-06	1,03E-12	2695
H4H2092P	hErbB3.mmh	3,72E+06	1,03E-04	2,78E-11	103
	hErbB3.mFc	5,16E+06	7,46E-06	1,45E-12	1429
H4H2094P	hErbB3.mmh	1,89E+06	1,37E-05	7,22E-12	780
	hErbB3.mFc	3,03E+06	1,37E-06	4,52E-13	7779
H4H2098P	hErbB3.mmh	1,14E+06	7,89E-05	6,90E-11	135
	hErbB3.mFc	2,21E+06	8,97E-06	4,06E-12	1188
H4H2102P	hErbB3.mmh	8,86E+05	4,88E-05	5,51E-11	218
	hErbB3.mFc	1,58E+06	2,26E-06	1,43E-12	4721
H4H2108P	hErbB3.mmh	1,95E+06	8,13E-05	4,18E-11	131
	hErbB3.mFc	2,96E+06	4,33E-06	1,46E-12	2458
H4H2111P	hErbB3.mmh	2,21E+06	1,18E-04	5,31E-11	91
	hErbB3.mFc	3,50E+06	8,69E-06	2,49E-12	1225
H4H2114P	hErbB3.mmh	9,29E+05	9,88E-05	1,06E-10	108
	hErbB3.mFc	1,48E+06	7,98E-06	5,41E-12	1335
H4H2132P	hErbB3.mmh	2,16E+06	3,81E-05	1,77E-11	279
	hErbB3.mFc	3,49E+06	3,35E-06	9,58E-13	3183
H4H2138P	hErbB3.mmh	2,39E+06	5,01E-05	2,09E-11	213
	hErbB3.mFc	3,71E+06	5,46E-06	1,47E-12	1952
H4H2140P	hErbB3.mmh	1,66E+06	3,27E-05	1,98E-11	326
	hErbB3.mFc	2,51E+06	9,86E-07	3,93E-13	10797
H4H2143P	hErbB3.mmh	1,83E+06	9,73E-05	5,31E-11	109
	hErbB3.mFc	2,86E+06	4,63E-06	1,75E-12	2302
H4H2146P	hErbB3.mmh	2,79E+06	3,46E-05	1,24E-11	308
	hErbB3.mFc	4,54E+06	1,98E-06	4,35E-13	5392
H4H2147P	hErbB3.mmh	2,47E+06	1,08E-04	4,38E-11	98
	hErbB3.mFc	3,33E+06	4,58E-06	1,50E-12	2325
H4H2148P	hErbB3.mmh	3,98E+06	3,47E-05	8,71E-12	307
	hErbB3.mFc	5,91E+06	1,74E-06	2,95E-13	6110
H4H2151P	hErbB3.mmh	3,04E+06	2,86E-05	9,42E-12	372
	hErbB3.mFc	4,48E+06	9,52E-07	2,13E-13	11186

Unión a 25 °C / Formato de captura de Mab					
	Analito	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Molar)	T½
H4H2153P	hErbB3.mmh	2,94E+06	3,43E-05	1,17E-11	311
	hErbB3.mFc	3,67E+06	1,24E-06	3,37E-13	8603
H4H2154P	hErbB3.mmh	2,13E+06	3,73E-05	1,76E-11	285
	hErbB3.mFc	3,25E+06	9,77E-07	3,00E-13	10901
H4H2290P	hErbB3.mmh	5,82E+05	6,72E-05	1,15E-10	159
	hErbB3.mFc	8,00E+05	1,13E-05	1,40E-11	945

Tabla 4: Afinidades de unión por Biacore de mAb seleccionados a 37 °C

Unión a 37 °C / Formato de captura de Mab					
	Analito	ka (Ms^{-1})	kd (s^{-1})	K_D (Molar)	T½
H4H1819N	hErbB3.mmh	1,21E+07	1,56E-03	1,29E-10	7
	hErbB3.mFc	3,68E+07	5,62E-05	1,53E-12	206
H4H1821N	hErbB3.mmh	6,49E+06	1,08E-03	1,67E-10	11
	hErbB3.mFc	1,87E+07	3,55E-05	1,89E-12	326
Control I	hErbB3.mmh	1,58E+05	5,48E-04	3,47E-09	21
	hErbB3.mFc	2,60E+05	1,01E-04	3,90E-10	114
Control II	hErbB3.mmh	3,23E+05	1,34E-03	4,13E-09	9
	hErbB3.mFc	1,44E+06	1,37E-04	9,50E-11	84
Control III	hErbB3.mmh	3,40E+06	7,90E-02	2,40E-08	0,1
	hErbB3.mFc	1,05E+07	1,77E-04	1,68E-11	65

Como se muestra en las tablas 2-4, muchos de los anticuerpos ejemplares ensayados en este ejemplo mostraron unión de alta afinidad a ErbB3 que era superior o equivalente a las afinidades de unión de los anticuerpos de control ensayados. Cabe destacar que, varios de los anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención mostraron afinidad subnanomolar para la proteína ErbB3 monomérica (hErbB3.mmh).

Ejemplo 4. Los anticuerpos anti-ErbB3 bloquean la unión de neuregulina 1b a ErbB3 humano

Para caracterizar adicionalmente los mAb anti-hErbB3 de la presente invención, se examinó su capacidad de bloquear la unión del ligando mediante ELISA. Se recubrieron placas con neuregulina 1b (1 µg/ml) durante una noche y después se incubaron los anticuerpos (0-50 nM) (1 h, 25 °C) con ErbB3-hFc 50 pM (SEQ ID NO: 498; para hibridomas) o ErbB3-mFc 50 pM (SEQ ID NO: 499; para anticuerpos hIgG4) y después se añadieron a placas recubiertas y se permitió que se incubaran durante 1 h adicional a 25 °C. Las placas se lavaron y se detectó ErbB3 no secuestrado (unido a placa) con un poli anti-Fc conjugado con peroxidasa de rábano rusticano (HRP). Las placas se revelaron con TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) y se neutralizaron con ácido sulfúrico antes de leer la absorbancia a 450 nm en un lector de placa Victor X5. El análisis de los datos usó un modelo de respuesta a dosis sigmoideo dentro del programa informático Prism™. El valor de CI_{50} calculado, definido como el 50 % de la concentración de anticuerpo requerido para conseguir el bloqueo máximo, se usó como indicador de la potencia de bloqueo. El bloqueo máximo para cada anticuerpo se calculó cogiendo la diferencia en la absorbancia de anticuerpo de cero a 50 nM en la curva de inhibición, dividio por la diferencia en la absorbancia de ErbB3 de 50 pM a cero en la curva de dosis. Los resultados se muestran en las tablas 5 y 6.

Tabla 5: Valores de CI_{50} para mAb de hibridoma anti-ErbB3 (H1M y H2M)

Anticuerpo	CI50(M)	Bloqueo máximo (%)
H1M1819N	3,15E-11	92
H2M1821N	2,85E-11	96
H2M1824N	2,51E-11	99

Anticuerpo	CI50(M)	Bloqueo máximo (%)
H2M1827N	2,29E-11	98
H1M1828N	3,00E-11	95
H2M1829N	2,38E-11	98
H2M1930N	2,22E-11	87
H2M1934N	2,61E-11	80
H2M1936N	5,27E-10	91
H2M1937N	4,40E-11	95
H2M1938N	2,49E-11	85
H1M1940N	5,30E-10	80

Tabla 6: Valores de CI_{50} para mAb de Fc humano Anti-ErbB3 (H4H)

Anticuerpo	CI50(M)	Bloqueo máximo (%)
H4H1819N	2,00E-11	99
H4H1821N	1,80E-11	99
H4H2084P	8,73E-11	95
H4H2092P	5,94E-11	100
H4H2094P	9,00E-11	92
H4H2098P	1,35E-10	95
H4H2102P	1,86E-10	90
H4H2108P	1,16E-10	91
H4H2111P	4,97E-11	92
H4H2114P	1,63E-10	91
H4H2132P	9,57E-11	94
H4H2138P	1,06E-10	96
H4H2140P	9,46E-11	83
H4H2143P	8,35E-11	92
H4H2146P	1,77E-10	83
H4H2147P	5,06E-11	99
H4H2148P	5,08E-11	100
H4H2151P	7,51E-11	85
H4H2153P	7,40E-11	82
H4H2154P	9,01E-11	91
H4H2290P	6,64E-11	99
Control I	5,74E-10	98
Control III	8,32E-11	96

Como se muestra en las tablas 5 y 6, varios anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención mostraron potente bloqueo y tenína valores de CI_{50} que estaban en la parte inferior teórica (25 pM) del ensayo.

Ejemplo 5. Los mAb anti-ErbB3 internalizan de forma eficaz ErbB3 de superficie celular

Para determinar si los mAb anti-ErbB3 internalizan de forma eficaz ErbB3 unido a superficie celular, se incubaron células MCF-7 con anticuerpo anti-ErbB3 seleccionado (10 µg/ml) durante 30 minutos en hielo, se lavaron y después se tiñeron con un Fab anti-humano conjugado con Dylight 488 (10 µg/ml) durante 30 minutos en hielo. Los tubos después se lavaron y dividieron entre una incubación en hielo y 37 °C durante 1 hora. Después de la incubación, todos los tubos se colocaron en hielo y se añadió un anticuerpo inactivador Dylight 488 (50 µg/ml). Las soluciones se incubaron 1 hora adicional en hielo. Se midieron las señales fluorescentes usando un citómetro de flujo Accuri.

Como medida relativa de la cantidad de ErbB3 que se internalizó tras la unión del anticuerpo y la posterior incubación a 37 °C, se calculó la intensidad fluorescente media (MFI) internalizada de la siguiente manera:

MFI internalizada = MFI total - MFI superficial
donde:
MFI superficial = (MFI total - MFI de muestra inactivada) / QE
y
QE = 1 - [MFI de muestra inactivada a 4 °C / MFI de muestra no inactivada a 4 °C]

El cálculo de QE (eficacia de inactivación) supone que no se produce internalización a 4 °C. La tabla 7 muestra que todos los anticuerpos ensayados inducen internalización de HER3.

Tabla 7: Internalización de HER3 inducida por anticuerpo a 37 °C

Anticuerpo	MFI total media±D.T.	MFI superficial media±D.T.	MFI internalizada media±D.T.	% internalizado media±D.T.
H4H1819N	39 233±9261	22 663±5026	16 570±5329	42±7
H4H1821N	32 351±5658	11 607±4781	20 744±4993	64±14
Control I	19 004±5903	11 598±6602	7406±1776	42±20
Control II	41 517±5696	23 540±11 994	17 977±6299	45±21
Control III	27 349±5310	8010±729	19 338±5934	69±8

Ejemplo 6. Inhibición de fosforilación de Akt dependiente de NRG1 por anticuerpos anti-ErbB3

Se ensayaron anticuerpos anti-ErbB3 para su capacidad de inhibir la fosforilación de Akt en células de cáncer de próstata DU145. La unión de NRG1 a ErbB3 provoca la fosforilación de ErbB3, que da lugar al reclutamiento y activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K). La PI3-K activada fosforila y activa la cinasa Akt. Por tanto, la fosforilación de Akt es un marcador posterior de la activación del receptor ErbB3. Las células DU145 se sembraron en placas de 96 pocillos y después se privaron de suero en medio que contenía FBS al 1 % durante una noche. Las células después se estimularon con NRG1 0,5 nM (R&D Systems) durante 30 min en presencia de 0,5 µg/ml de proteína de control Fc humana o diversos anticuerpos anti-ErbB3 a concentraciones de 0,01, 0,1 o 0,5 µg/ml. Cada concentración de anticuerpo se ensayó por triplicado. Las celulas se lisaron y se determinaron los niveles relativos de Akt fosforilada usando un kit de ELISA basado en células de fosfo-Akt (R&D Systems), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El porcentaje promedio de inhibición de fosforilación de Akt para cada anticuerpo anti-ErbB3 frente al grupo de control de Fc se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: Inhibición de fosforilación de Akt por anticuerpos anti-ErbB3

Anticuerpo	Porcentaje de inhibición de fosforilación de Akt		
	0,01 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	0,1 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	0,5 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3
H1M1819N	29	72	75
H2M1821N	11	68	73
H2M1824N	25	63	74
H2M1827N	16	73	75
H1M1828N	22	66	75
H2M1829N	22	74	74
H2M1930N	39	64	66

Anticuerpo	Porcentaje de inhibición de fosforilación de Akt		
	0,01 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	0,1 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	0,5 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3
H2M1934N	20	56	67
H2M1936N	6	30	67
H2M1937N	-13	41	71
H2M1938N	40	63	74
H1M1940N	13	50	68
Control I	-1	46	60
Control II	4	7	51
Control III	3	45	55

Este ejemplo ilustra que varios de los anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención mostraban bloqueo más potente de la fosforilación de Akt que los anticuerpos anti-ErbB3 de control. Por ejemplo, los anticuerpos H1M1819N, H2M1821N, H2M1824N, H2M1827N, H1M1828N, H2M1829N, H2M1930N y H2M1938N inhibían la fosforilación de Akt en al menos un 60 % a la dosis de 0,1 µg/ml, mientras que ninguno de los anticuerpos contra ErbB3 de control conseguía una inhibición mayor de un 46 % a esa dosis.

Ejemplo 7. Inhibición del crecimiento de células tumorales por anticuerpos anti-ErbB3

Se ensayaron anticuerpos anti-ErbB3 seleccionados para su capacidad de inhibir el crecimiento de células de carcinoma epidermoide A431 cuando se usaban en combinación con bloqueo de EGFR. Se incubaron células A431 en placas de 96 pocillos en medio que contenía FBS al 0,5 % y se estimularon con neuregulina-1 (NRG1) 1 nM en presencia de un anticuerpo anti-EGFR (1 µg/ml), un anticuerpo anti-ErbB3 (1 µg/ml) o anticuerpo anti-EGFR (1 µg/ml) más anticuerpo anti-ErbB3 a 0,05, 0,25 o 1,0 µg/ml. El ligando (NRG1) y los anticuerpos de bloqueo (EGFR y ErbB3) se añadieron a las 0, 24 y 48 horas durante el experimento de 72 horas. El cambio relativo en el número de células viables desde el inicio del tratamiento hasta que se alcanzó el punto temporal de 72 horas se determinó usando métodos convencionales (kit de ensayo de proliferación celular; Promega). El porcentaje promedio de disminución en el crecimiento celular para cada anticuerpo anti-ErbB3 frente a un grupo de control de isotipos se muestra en la tabla 9.

Tabla 9: Inhibición del crecimiento celular de A431 por anticuerpos anti-ErbB3

Anticuerpo	Porcentaje de disminución en el crecimiento de células A431			
	1,0 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	anticuerpo anti-EGFR + 0,05 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	anticuerpo anti-EGFR + 0,25 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3	anticuerpo anti-EGFR + 1,0 µg/ml de anticuerpo contra ErbB3
H1M1819N	34	61	78	91
H2M1821N	16	35	62	85
H2M1824N	33	45	68	85
H2M1827N	15	53	75	84
H1M1828N	30	55	73	85
H2M1829N	31	53	76	89
H2M1930N	3	23	36	39
H2M1934N	-3	24	30	28
H2M1938N	5	37	56	60
H1M1940N	-4	19	20	19
Control I	19	31	37	56
Control III	7	22	21	32

Este ejemplo ilustra que varios de los anticuerpos anti-ErbB3 de la presente invención mostraban inhibición más potente del crecimiento de células A431 que los anticuerpos anti-ErbB3 de control. Por ejemplo, los anticuerpos H1M1819N, H2M1821N, H2M1824N, H2M1827N, H1M1828N y H2M1829N inhibían el crecimiento celular en al menos un 60 % a la dosis de 0,25 µg/ml cuando se combinaban con anticuerpo anti-EGFR, mientras que los anticuerpos de control I y III inhibían el crecimiento tumoral en únicamente un 37 % y un 21 %, respectivamente, en estas condiciones experimentales.

Ejemplo 8. Inhibición de la fosforilación de ErbB3 y Akt por anticuerpos anti-ErbB3

Se ensayaron anticuerpos anti-ErbB3 seleccionados para su capacidad de inhibir la fosforilación estimulada por NRG1 de ErbB3 y Akt en células de carcinoma epidermoide A431 y células de mama MCF7. En el primer experimento, se sembraron células A431 en placas de 6 pocillos y se incubaron en medio completo durante una noche. Las células después se privaron de suero (FBS al 0,5 %) durante 1 h y se estimularon con NRG1 1 nM (R&D Systems) durante 30 minutos en presencia de 5,0 µg/ml de anticuerpo de control de isotipo o anticuerpo anti-ErbB3 a 0,05, 0,25 o 5,0 µg/ml. Las células se lisaron y se realizaron transferencias de Western usando anticuerpos contra ErbB3 y Akt, así como sus forma fosforiladas usando métodos convencionales. Las relaciones de ErbB3 o Akt fosforilado a ErbB3 o Akt total se calcularon y usaron para determinar el porcentaje de inhibición de fosforilación de Akt o ErbB3 para cada uno de los anticuerpos anti-ErbB3 respecto al control de isotipo. Los resultados para la inhibición de la fosforilación de ErbB3 o AKT en células A431 se muestran en las tablas 10 y 11, respectivamente.

Tabla 10: Porcentaje de inhibición de la fosforilación de ErbB3 en células A431

Anticuerpo	0,05 µg/ml	0,25 µg/ml	5,0 µg/ml
H4H1819N	98	105	107
H4H1821N	63	113	120
Control I	-11	14	72
Control III	-30	-9	-57

Tabla 11: Porcentaje de inhibición de la fosforilación de Akt en células A431

Anticuerpo	0,05 µg/ml	0,25 µg/ml	5,0 µg/ml
H4H1819N	84	104	113
H4H1821N	67	106	117
Control I	32	47	75
Control III	43	51	58

En un experimento similar, se sembraron células MCF7 en placas de 6 pocillos y se incubaron en medio completo durante 2 días. Las células entonces se privaron de suero (FBS al 0,5 %) durante 1 h y después se estimularon con NRG1 (R&D Systems) 1 nM durante 30 minutos en presencia de 5,0 µg/ml de anticuerpo de control de isotipo o anticuerpo anti-ErbB3 a 0,05, 0,25, 1,0 o 5,0 µg/ml. Se realizaron transferencias de Western y análisis de datos de una manera similar para aquellos experimentos realizados con células A431. Los resultados para la inhibición de la fosforilación de ErbB3 o AKT en células MCF7 se muestran en las tablas 12 y 13, respectivamente.

Tabla 12: Porcentaje de inhibición de la fosforilación de ErbB3 en células MCF7

Anticuerpo	0,05 µg/ml	0,25 µg/ml	1,0 µg/ml	5,0 µg/ml
H4H1819N	37	79	92	96
H4H1821N	57	92	96	97
Control I	0	17	44	81
Control III	4	12	60	61

Tabla 13: Porcentaje de inhibición de la fosforilación de Akt en células MCF7

Anticuerpo	0,05 µg/ml	0,25 µg/ml	1,0 µg/ml	5,0 µg/ml
H4H1819N	13	36	80	90
H4H1821N	17	69	82	89

Anticuerpo	0,05 µg/ml	0,25 µg/ml	1,0 µg/ml	5,0 µg/ml
Control I	21	29	34	46
Control III	35	28	29	35

Este ejemplo ilustra que los anticuerpos anti-ErbB3 representativos de la invención mostraban capacidad superior de inhibir la fosforilación de ErbB3 y Akt en comparación con anticuerpos de control en la mayoría de las condiciones experimentales ensayadas. En células A431, por ejemplo, H4H1819N y H4H1821N inhibían completamente la fosforilación tanto de ErbB3 como de Akt a 0,25 µg/ml mientras que los anticuerpos de control nunca conseguían inhibición completa, incluso a 5,0 µg/ml. Asimismo, en células MCF7, H4H1819N y H4H1821N a 1,0 µg/ml inhibían la fosforilación de ErbB3 y Akt a un grado mayor que los anticuerpos anti-ErbB3 de control incluso a 5,0 µg/ml.

Ejemplo 9. Inhibición del crecimiento tumoral por anticuerpos anti-ErbB3

Se ensayaron anticuerpos anti-ErbB3 seleccionados para su capacidad de inhibir el crecimiento de xenoinjertos de tumor humano en ratones inmunocomprometidos. En resumen, se implantaron por vía subcutánea 1-5 x 10^6 células de carcinoma epidermoide humano A431 o células de cáncer broncopulmonar no microcítico humano A549 (ATCC) en el flanco de ratones SCID de 6-8 semana de edad (Taconic, Hudson, NY). Después de que los tumores alcanzaran un volumen promedio de 100-150 mm^3, los ratones se asignaron aleatoriamente a grupos para su tratamiento (n = 6 ratones por grupo). En el primer experimento, a los ratones que albergaban tumores A431 se les administró Fc humano (SEQ ID NO: 500, 12,5 mg/kg) o anticuerpo anti-ErbB3 (0,5 o 12,5 mg/kg). Todos los anticuerpos se administraron mediante inyección subcutánea dos veces por semana durante aproximadamente 3 semanas. Los volúmenes de los tumores se midieron dos veces por semana durante el transcurso del experimento y se determinaron los pesos de los tumores tras escisión de los tumores al concluir el experimento. El tamaño promedio de tumor respecto al grupo tratado con Fc, así como los pesos de los tumores finales se calcularon para cada grupo. Los resultados se resumen en la tabla 14.

Tabla 14: Inhibición del crecimiento de tumores A431 en ratones SCID (mAb de hibridoma - H1M y H2M)

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento de tumor en mm^3 desde el inicio del tratamiento (media ± D.T.)	% de disminución promedio en el crecimiento del tumor	Peso promedio del tumor (g)	% de disminución promedio en el peso del tumor
hFc ctrl (12,5)	860 ± 358	-	0,778 ± 0,268	-
H1M1819N (0,5)	355 ± 178	59	0,520 ± 0,155	33
H2M1821N (0,5)	280 ± 131	67	0,428 ± 0,209	45
H2M1827N (0,5)	246 ± 71	71	0,432 ± 0,152	45
H2M1829N (0,5)	392 ± 265	54	0,480 ± 0,283	38
Control I (0,5)	862 ± 199	0	0,815 ± 0,190	-5
Control I (12,5)	299 ± 139	65	0,438 ± 0,217	44

En un experimento similar, usando anticuerpos seleccionados en el formato de IgG4 humana se produjeron resultados similares, como se resumen en la tabla 15.

Tabla 15: Inhibición del crecimiento de tumores A431 en ratones SCID (Fc mAb humanos - H4H)

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento de tumor en mm^3 desde el inicio del tratamiento (media ± D.T.)	% de disminución promedio en el crecimiento del tumor	Peso promedio del tumor (g)	% de disminución promedio en el peso del tumor
hFc ctrl (12,5)	797 ± 65	-	1,31 ± 0,142	-
H4H1819N (0,5)	161 ± 69	80	0,453 ± 0,010	65

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento de tumor en mm^3 desde el inicio del tratamiento (media ± D.T.)	% de disminución promedio en el crecimiento del tumor	Peso promedio del tumor (g)	% de disminución promedio en el peso del tumor
H4H1819N (12,5)	110 ± 47	86	0,458 ± 0,108	65
H4H1821N (0,5)	148 ± 73	81	0,482 ± 0,058	63
H4H1821N (12,5)	74 ± 100	91	0,392 ± 0,117	70
Control I (0,5)	675 ± 228	15	0,928 ± 0,215	29
Control I (12,5)	95 ± 51	88	0,361 ± 0,063	72
Control III (0,5)	409 ± 254	49	0,687 ± 0,269	48
Control III (12,5)	219 ± 129	73	0,545 ± 0,096	58

En experimentos similares, se determinó el efecto de diversos anticuerpos anti-ErbB3 sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor A549, como se resumen en la tabla 16.

Tabla 16: Inhibición del crecimiento de tumores A549 en ratones SCID

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento de tumor en mm^3 desde el inicio del tratamiento (media ± D.T.)	% de disminución promedio en el crecimiento del tumor	Peso promedio del tumor (g)	% de disminución promedio en el peso del tumor
hFc ctrl (12,5)	727 ± 184	-	1,27 ± 0,332	-
H4H1821N (0,2)	366 ± 90	50	0,811 ± 0,145	37
H4H1821N (0,5)	347 ± 52	52	0,820 ± 0,245	36
H4H1821N (2,5)	346 ± 106	52	0,783 ± 0,175	39
Control I (0,5)	719 ± 230	1	1,328 ± 0,363	-3,78
Control I (2,5)	614 ± 177	15	0,985 ± 0,198	23

Como se muestra en este ejemplo, los anticuerpos H4H1819N y H4H1821N inhibieron cada uno significativamente el crecimiento de tumores *in vivo* a un grado que era superior, o equivalente al grado de inhibición de crecimiento tumoral observado con la administración de los anticuerpos anti-ErbB3 de control ensayados.

Ejemplo 10. Inhibición del crecimiento tumoral por anticuerpos anti-ErbB3 en combinación con agentes que bloquean otros miembros de la familia de ErbB

Se ensayó el efecto de un tratamiento de combinación con H4H1821N más un anticuerpo anti-EGFR inhibidor ("mAb anti-EGFR") sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor humano. En resumen, se implantaron por vía subcutánea 2 x 10^6 células de carcinoma hipofaríngeo humano FaDu (ATCC) en el flanco de ratones SCID de 6-8 semanas de edad (Taconic, Hudson, NY). Después de que los tumores alcanzaran un volumen promedio de 150-200 mm^3, los ratones se asignaron aleatoriamente a grupos para su tratamiento (n = 6 ratones por grupo). A los ratones se les administró proteína de control Fc humana (12,5 mg/kg), H4H1821N (2,5 mg/kg), mAb anti-EGFR (10 mg/kg) o la combinación de H4H1821N más mAb anti-EGFR (2,5 + 10 mg/kg). Todos los anticuerpos se administraron mediante inyección subcutánea dos veces por semana. Los volúmenes de los tumores se midieron dos veces por semana

durante el transcurso del experimento y se determinaron los pesos de los tumores tras escisión de los tumores al concluir el experimento. Los promedios (media ± desviación típica) del crecimiento de los tumores desde el inicio del tratamiento y los pesos de los tumores se calcularon para cada grupo de tratamiento. El porcentaje de disminución del crecimiento de los tumores y el peso de los tumores se calculó a partir de la comparación con el grupo de control de Fc. Los resultados se muestran en la tabla 17.

Tabla 17: Inhibición del crecimiento de xenoinjertos de tumor FaDu en ratones SCID

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento de tumor en mm^3 desde el inicio del tratamiento (media ± D.T.)	% de disminución promedio en el crecimiento del tumor	Peso promedio del tumor (g)	% de disminución promedio en el peso del tumor
hFc control (12,5)	1099 ± 186	-	0,993 ± 0,176	-
H4H1821N (2,5)	284 ± 175	74	0,522 ± 0,177	47
mAb anti-EGFR (10)	55 ± 115	95	0,215 ± 0,120	78
H4H1821N + mAb anti-EGFR (2,5 + 10)	-199 ± 38	118	0,024 ± 0,020	98

En un experimento similar, se ensayó el efecto de un tratamiento de combinación con H4H1821N más el anticuerpo anti-HER2 inhibidor clon 4D5v8 como se describe en Carter *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:4285-4289 (1992) sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor humano. En resumen, se implantaron por vía subcutánea 1 x 10^7 células de cáncer de mama humano BT474 (ATCC) en el flanco de ratones atímicos NCR de 6-8 semanas de edad (Taconic, Hudson, NY). Después de que los tumores alcanzaran un volumen promedio de 150-200 mm^3, los ratones se asignaron aleatoriamente a grupos para su tratamiento (n = 5 ratones por grupo). A los ratones se les administró proteína de control Fc humana (25 mg/kg), H4H1821N (12,5 mg/kg), 4D5v8 (12,5 mg/kg) o la combinación de H4H1821N más 4D5v8 (12,5 + 12,5 mg/kg). Todos los anticuerpos se administraron mediante inyección subcutánea dos veces por semana. Los volúmenes de los tumores se midieron dos veces por semana durante el transcurso del experimento. El promedio (media ± desviación típica) del crecimiento de los tumores desde el inicio del tratamiento se calculó para cada grupo de tratamiento. El porcentaje de disminución del crecimiento de los tumores se calculó a partir de la comparación con el grupo de control de Fc. Los resultados se muestran en la tabla 18.

Tabla 18: Inhibición del crecimiento de xenoinjertos de tumor BT474 en ratones atímicos

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento de tumor en mm3 desde el inicio del tratamiento (media ± DT))	% de disminución promedio en el crecimiento del tumor
hFc control (25)	194 ± 39	-
H4H1821N (12,5)	137 ± 65	29
4D5v8 (12,5)	34 ± 121	82
H4H1821N + 4D5v8 (12,5 + 12,5)	-79 ± 39	141

Este ejemplo ilustra que el tratamiento combinado con H4H1821N más anticuerpos anti-EGFR o anti-HER2 proporciona inhibición más potente del crecimiento del tumor que los tratamientos con agentes individuales. En ambos xenoinjertos de tumor FaDu y BT474, los tratamientos de combinación, pero no los agentes individuales, causaron que el tamaño promedio del tumor disminuyera (regresión tumoral).

Ejemplo 11. Cartografiado de epítopos de la unión de H4H1821N a ErbB3 por intercambio de H/D

Se realizaron experimentos para determinar los restos de aminoácido de ErbB3 con que interactúa H4H1821N. Para este fin, se realizó cartografiado de epítopos de intercambio de H/D. Se expone una descripción general del método de intercambio de H/D en, por ejemplo, Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267(2):252-259; y Engen y Smith (2001) Anal. Chem. 73:256A-265A.

Para cartografiar el epítopo o epítopos de unión del anticuerpo H4H1821N en ErbB3 mediante intercambio de H/D, se usó una construcción recombinante que consistía en el dominio extracelular de hErbB3 (aminoácidos 1-613 de la SEQ ID NO: 498) con una marca myc-myc/hexahistidina en el extremo C ("hErbB3-mmH"). En primer lugar se desglucosiló hErbB3-mmH con PNGasa F (New England BioLabs) en condiciones naturales. El anticuerpo

H4H1821N se unió covalentemente a microesferas de agarosa de N-hidroxisuccinimida (NHS) (GE Lifescience).

En el experimento de "solución activa/microesferas inactivas" (intercambio activo en solución seguido por intercambio inactivo en microesferas), el ligando (hErbB3-mmH desglucosilado) se deuteró durante 5 min o 10 min en tampón PBS preparado con D_2O, y después se unió a microesferas de H4H1821N mediante una incubación de 2 min. Las microesferas unidas a ErbB3 se lavaron con tampón acuoso PBS (preparado con H_2O) y se incubaron durante la mitad del tiempo de intercambio activo en tampón PBS. Después del intercambio inactivo, el ErbB3 unido se eluyó de las microesferas con una solución de TFA de bajo pH enfriada en hielo. El ErbB3 eluido entonces se digirió con pepsina inmovilizada (Thermo Scientific) durante 5 min. Los péptidos resultantes se desalaron usando puntas de pipeta cromatográficas ZipTip® y se analizaron inmediatamente por espectrometría de masas (EM) con ionización por desorción con láser asistido por matriz-tiempo de vuelo (MALDI-TOF) UltrafleXtreme.

En el experimento de "solución activa/microesferas inactivas" (intercambio activo en solución seguido por intercambio inactivo en microesferas), en primer se unió ErbB3 a microesferas de H4H1821N y después se incubaron durante 5 min o 10 min en D_2O para el intercambio activo. La siguiente etapas (intercambio inactivo, digestión con pepsina y análisis EM) se realizaron como se describe para el procedimiento de "solución activa/microesferas inactivas". Los valores centroides o las relaciones de masa a carga promedio (m/z) de todos los péptidos detectados se calcularon y compararon entre estos dos conjuntos de experimentos.

Los resultados se resumen en la tabla 19 que proporciona una comparación de los valores centroides m/z para todos los péptidos detectados identificados por cromatografía de líquidos-ionización por desorción con láser asistido por matriz (CL-MALDI) EM después del intercambio de H/D y el procedimiento de digestión peptídica. Aunque la mayoría de los péptidos pépticos observados daban valores centroides similares para ambos experimentos de solución activa/microesferas inactivas y microesferas activas/microesferas inactivas, tres segmentos correspondientes a los restos 345-367, 423-439 y 451-463 del dominio extracelular de ErbB3 (SEQ ID NO: 498) tenían valores centroide delta (Δ) mayores o igual a 0,20 m/z tanto en el experimento de "5 min de intercambio activo/2,5 min de intercambio inactivo" (experimento I) como en el experimento de "10 min de intercambio activo/5 min de intercambio inactivo " (experimento II). Para los fines del presente ejemplo, una diferencia positiva (Δ) de al menos 0,20 m/z en ambos experimentos indica aminoácidos protegidos por la unión del anticuerpo. Los segmentos que cumplen este criterio se indican por texto en negrita y un asterisco (*) en la tabla 19.

Tabla 19: Unión de H4H1821N a hErbB3-mmH

	Experimento I 5 min de intercambio activo/2,5 min de intercambio inactivo			**Experimento II 10 min de intercambio activo/5 min de intercambio inactivo**		
Restos (de la SEQ ID NO: 498)	**Solución activa/microesferas inactivas**	**Microesferas activas/microesferas inactivas**	Δ	**Solución activa/microesferas inactivas**	**Microesferas activas/microesferas inactivas**	Δ
46-57	1287,52	1287,41	0,11	1287,58	1287,64	-0,06
58-63	844,97	844,97	0,00	845,04	844,99	0,06
58-66	1102,34	1102,25	0,09	1102,25	1102,30	-0,05
58-67	1265,65	1265,60	0,05	1265,57	1265,50	0,07
58-69	1477,84	1477,77	0,07	1477,79	1477,79	0,01
59-69	1364,46	1364,48	-0,02	1364,39	1364,42	-0,03
61-69	1050,70	1050,67	0,03	1050,75	1050,68	0,07
75-96	2509,35	2509,27	0,08	2509,21	2509,21	0,01
76-96	2362,11	2362,09	0,01	2362,11	2361,97	0,14
84-96	1526,22	1526,05	0,16	1526,09	1526,08	0,01
84-98	1710,14	1710,11	0,03	1710,17	1710,07	0,11
84-99	1857,37	1857,34	0,03	1857,39	1857,33	0,06
86-96	1270,52	1270,50	0,02	1270,50	1270,45	0,05
100-114	1750,75	1750,60	0,15	1750,85	1750,75	0,11
100-114	1766,52	1766,55	-0,03	1766,63	1766,47	0,16
100-120	2476,03	2475,80	0,23	2476,04	2475,96	0,08

	Experimento I 5 min de intercambio activo/2,5 min de intercambio inactivo			Experimento II 10 min de intercambio activo/5 min de intercambio inactivo		
Restos (de la SEQ ID NO: 498)	**Solución activa/microesferas inactivas**	**Microesferas activas/microesferas inactivas**	**Δ**	**Solución activa/microesferas inactivas**	**Microesferas activas/microesferas inactivas**	**Δ**
103-117	1789,63	1789,48	0,14	1789,69	1789,44	0,24
112-120	1142,00	1141,95	0,05	1142,01	1142,06	-0,05
144-154	1431,72	1431,72	0,00	1431,76	1431,67	0,08
345-365	2328,64	2328,64	0,00	2328,57	2328,64	-0,07
345-367*	2542,60	2542,34	**0,26**	2542,67	2542,47	**0,20**
366-378	1568,81	1568,70	0,11	1568,88	1568,78	0,10
368-373	807,97	807,95	0,02	807,94	807,88	0,06
368-376	1079,25	1079,30	-0,04	1079,38	1079,30	0,08
368-377	1242,49	1242,40	0,09	1242,48	1242,43	0,05
368-378	1355,82	1355,68	0,14	1355,70	1355,73	-0,03
368-379	1469,55	1469,56	-0,01	1469,63	1469,57	0,06
368-380	1583,09	1583,10	-0,01	1583,04	1583,03	0,01
369-378	1208,29	1208,25	0,03	1208,33	1208,30	0,03
397-408	1295,45	1295,47	-0,01	1295,41	1295,36	0,05
397-411	1643,12	1643,04	0,08	1643,03	1642,98	0,05
397-412	1756,26	1756,08	0,18	1756,18	1756,04	0,14
405-411	857,06	856,97	0,09	857,09	857,02	0,07
423-435	1434,94	1434,82	0,11	1434,96	1434,78	0,18
423-436*	1598,08	1597,89	**0,20**	1598,27	1598,06	**0,21**
424-439*	1812,55	1812,27	**0,28**	1812,76	1812,37	**0,39**
423-439*	1869,57	1869,29	**0,28**	1869,79	1869,41	**0,38**
424-435	1377,85	1377,69	0,16	1378,16	1377,93	0,22
424-436*	1541,12	1540,90	**0,21**	1541,20	1541,00	**0,20**
425-439*	1665,29	1665,04	**0,26**	1665,55	1665,22	**0,33**
451-463*	1585,74	1585,51	**0,23**	1585,77	1585,53	**0,24**
618-641	2828,04	2827,98	0,06	2827,98	2827,89	0,10
621-629	989,16	989,14	0,02	989,27	989,28	-0,01
621-641	2498,60	2498,59	0,01	2498,65	2498,53	0,12

Los resultados de intercambio de H/D resumidos en la tabla 19 indican que las tres regiones correspondientes a los aminoácidos 345-367, 423-439 y 451-463 de la SEQ ID NO: 498 están protegidos del intercambio inactivo completo por la unión de H4H1821N a ErbB3 después del intercambio activo. De forma significativa, las tres regiones están ubicadas dentro del dominio III del dominio extracelular de ErbB3. Por lo tanto, este ejemplo sugiere que el anticuerpo H4H1821N se une a un epítopo discontinuo dentro del dominio III del dominio extracelular de ErbB3 humano que consiste en tres segmentos de aminoácidos o provoca de otro modo la protección de estos restos del intercambio de H/D (por ejemplo, mediante cambio conformacional o efectos alostéricos tras la unión del anticuerpo).

Ejemplo 12. Ensayo clínico de un anticuerpo anti-ErbB3 en combinación con erlotinib o cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (CRC), cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLS) o cáncer

de cabeza y cuello (SCCHN)

Se realiza un ensayo clínico con el anticuerpo anti-ErbB3 ejemplar H4H1821N en pacientes con cáncer colorrectal avanzado (CRC), cáncer broncopulmonar no microcítico (NSCLC) o cáncer de cabeza y cuello (SCCHN). El ensayo se divide en dos fases: una fase de aumento de dosis y una fase de expansión de seguridad. En la fase de aumento de dosis, a todos los pacientes se les administra inicialmente H4H1821N por vía intravenosa (IV) a una dosis de 3, 10 o 20 mg/kg. Después de la dosis inicial de H4H1821N, el régimen de tratamiento se modifica basándose en el tipo de cáncer: los pacientes con NSCLC empiezan un régimen de 150 mg de erlotinib una vez al día en combinación con H4H1821N a 3, 10 o 20 mg/kg IV, una vez cada 14 días; los pacientes con CRC y SCCHN empiezan un régimen de cetuximab a 250 mg/m^2 IV una vez a la semana en combinación con H4H1821N a 3, 10 o 20 mg/kg IV, una vez cada 14 días. En la fase de expansión de seguridad, los pacientes con NSCLS reciben H4H1821N (a la dosis de fase 2 recomendada) IV una vez cada 14 días en combinación con 150 mg de erlotinib una vez al día; los paciente con CRC y SCCHN reciben H4H1821N (a la dosis de fase 2 recomendada) IV una vez cada 14 días en combinación con cetuximab a 250 mg/m^2 IV una vez a la semana.

Se espera que el tratamiento de combinación que comprende el anticuerpo anti-ErbB3 H4H1821N y erlotinib y cetuximab proporcione mejoras clínicas observables en pacientes con NSCLC, CRC y/o SCCHN a un mayor grado que el monotratamiento con erlotinib o cetuximab en solitario.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos anti-ErbB3 y usos de los mismos

<130> 6550A-WO

<140> Por asignar
<141> Presentado en este documento

<150> 61/541 312
<151> 30/09/2011

<150> 61/557 460
<151> 09/11/2011

<150> 61/614 565
<151> 23/03/2012

<160> 500

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 1

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagt ctgggaagtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cgtctggatt caccttcagt aattatggca tgcactgggt ccgccagact 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacgt atatggtttg atggaactaa taaatactac 180
acagactccg tgaagggccg attcaccctg tccagagaca gttccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtct atttctgtgc gagagaagag 300
tcattggaac tagaccacta tgttatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca                                                           366
```

<210> 2
<211> 122

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 2

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Ser Gly Lys
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Trp Phe Asp Gly Thr Asn Lys Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
    50                  55                  60

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Glu Ser Leu Glu Leu Asp His Tyr Val Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 3
ggattcacct tcagtaatta tggc 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 4

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1               5
```

<210> 5
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 5
atatggtttg atggaactaa taaa 24

<210> 6

<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 6

Ile Trp Phe Asp Gly Thr Asn Lys
1 5

<210> 7
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 7
gcgagagaag agtcattgga actagaccac tatgttatgg acgtc 45

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

<220>
<223> Sintético

<400> 8

Ala Arg Glu Glu Ser Leu Glu Leu Asp His Tyr Val Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 9
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 9

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga gatgatttag gctggtttca gcagaaaccc 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt atccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 10

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asp Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 11
caggacatta gagatgat 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 12

```
Gln Asp Ile Arg Asp Asp
 1               5
```

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 13
gctgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 14

Ala Ala Ser
1

<210> 15
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 15
ctacaagatt acaattatcc gctcact 27

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 16

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 17
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 17

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgaa gattatggca tgaattgggt ccgccaagtt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt actaattgga atggtggtat cacaggttat 180
acaggctctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctatat 240
ctacaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatagc 300
ggggatcaag atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 18
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 18

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Thr Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Thr Gly Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 19
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 19
ggattcacct ttgaagatta tggc 24

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

<220>
<223> Sintético

<400> 20

```
Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 21
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 21
actaattgga atggtggtat caca 24

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 22

Thr Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 23
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 23
gcgagagata gcggggatca agatgctttt gatatc 36

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 24

Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 25
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 25

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tccaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttgatagtt accctctctc tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 26
<211> 103
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 26

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Phe Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asp Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Ser Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 27
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 27
caggacatta gcagttat 18

<210> 28
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 28

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 29
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 29 gctgcatcc 9

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 30

Ala Ala Ser
1

<210> 31
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 31
caacragcttg atagttaccc tctctct 27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 32

Gln Gln Leu Asp Ser Tyr Pro Leu Ser
1 5

<210> 33
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 33

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactatcca 180
gtctccgcga tgggccgatt caccatctcc agagatgatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtctatt actgtgcaag agaggggtc 300
acaattcgtc cggacgacta ctttggtctg gacgtctggg gccaaggaac cacggtcacc 360
gtctccgcc 369

<210> 34
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 34

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Val Ser Ala Met
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Gly Val Thr Ile Arg Pro Asp Asp Tyr Phe Gly Leu Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala

                        115                 120
```

<210> 35
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 35
ggattcacct ttagtagcta cgac 24

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 36

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp
 1               5
```

<210> 37
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 37
attggtcctg ctggtgacac a 21

<210> 38
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 38

Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 39
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 39
gcaagagagg gggtcacaat tcgtccggac gactactttg gtctggacgt c 51

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

<220>
<223> Sintético

<400> 40

Ala Arg Glu Gly Val Thr Ile Arg Pro Asp Asp Tyr Phe Gly Leu Asp
1 5 10 15
Val

<210> 41
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 41

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc gattatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctcagctcct gatctatgct gcaaccactt tgcaaagtgg ggtcccatct 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatactt acccactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 42
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 42

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asp Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Gln Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Thr Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 43
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 43
cagggcatta gcgattat 18

<210> 44
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 44

```
Gln Gly Ile Ser Asp Tyr
 1               5
```

<210> 45
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 45
gctgcaacc 9

<210> 46
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 46

```
Ala Ala Thr
 1
```

<210> 47
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 47
caacagctta atacttaccc actcact 27

<210> 48
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 48

Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 49
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 49

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctttggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg ttgaaattaa taaataccat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagacg attccaagaa cacggtatat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagactgg 300
aacgacgggg actacggtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 50
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 50

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Tyr Val Glu Ile Asn Lys Tyr His Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Trp Asn Asp Gly Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 51
ggattcacct tcagtagctt tggc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 52

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly
 1               5
```

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 53
atatggtatg ttgaaattaa taaa 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 54

Ile Trp Tyr Val Glu Ile Asn Lys
1 5

<210> 55
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 55
gcgagagact ggaacgacgg ggactacggt atggacgtc 39

<210> 56
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 56

Ala Arg Asp Trp Asn Asp Gly Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 57
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 57

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agtttttag cctggtatca gcaaaaagca 120
gggaaagccc cgaggctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
ggagattttg caacttatca ctgtcaacag cttaatagtt acccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acga 324

<210> 58
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 58

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Phe
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Gly Asp Phe Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 59
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 59
cagggcatta gcagtttt 18

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 60

```
Gln Gly Ile Ser Ser Phe
 1               5
```

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 61
gctgcatcc 9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 62

Ala Ala Ser
1

<210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 63
caacagctta atagttaccc gtacact 27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 64

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 65
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 65

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactacgaca tacactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg ctggtgacac atactattca 180
gactccgtaa agggccgatt caccatctcc agagaagatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgagca gcctgagagc cggggacacg gctgtttatt actgtgcaag cgaggggata 300
gcagttcgtc cggacgacta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctccgcc 369

<210> 66
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 66

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Asp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Asp Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Ser Glu Gly Ile Ala Val Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
        115                 120
```

<210> 67
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 67
ggattcacct tcagtaacta cgac 24

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 68

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
 1               5
```

<210> 69
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 69
attggtcctg ctggtgacac a 21

<210> 70
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 70

Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 71
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 71
gcaagcgagg ggatagcagt tcgtccggac gactactacg gtatggacgt c 51

<210> 72
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 72

Ala Ser Glu Gly Ile Ala Val Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 73
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 73

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattacc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg cagcttatta ctgtcaacag cttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 74
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 74

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 75
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 75
caggacatta ccagttat 18

<210> 76
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 76

```
Gln Asp Ile Thr Ser Tyr
 1               5
```

<210> 77
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 77
gctgcatcc 9

<210> 78
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 78

Ala Ala Ser
1

<210> 79
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 79
caacagctta atagttaccc gctcact 27

<210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 80

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 81
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 81

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggagac ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcaa cctctggatt cagttttagt agtgatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagtggta gtggtggtaa cacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagag cacgctgtct 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attattgtgc gaaagagggt 300
actaatatgg ttcggggagt tgttatggag gacaacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctccgc c 381

<210> 82
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 82

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asp
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Ser Thr Leu Ser
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Glu Gly Thr Asn Met Val Arg Gly Val Val Met Glu Asp Asn
            100                 105                 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
        115                 120                 125
```

<210> 83
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 83
ggattcagtt ttagtagtga tgcc 24

<210> 84
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 84

```
Gly Phe Ser Phe Ser Ser Asp Ala
 1               5
```

<210> 85
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 85
attagtggta gtggtggtaa caca 24

<210> 86
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 86

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 87
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 87
gcgaaagagg gtactaatat ggttcgggga gttgttatgg aggacaacgg tatggacgtc 60

<210> 88
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 88

Ala Lys Glu Gly Thr Asn Met Val Arg Gly Val Val Met Glu Asp Asn
1 5 10 15
Gly Met Asp Val
20

<210> 89
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 89

gacatccaga tgacccagtc gccatcttcc gtgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca gggtattagc gactacttag cctggtatca gcagaaacca 120
ggaaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatcc 180
aggttcagcg gccgtggctc tgggacagat ttcactctca ccatcagcac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaacagtt tcccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 90

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asp Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 91
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 91
cagggtatta gcgactac 18

<210> 92
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 92

```
Gln Gly Ile Ser Asp Tyr
 1               5
```

<210> 93
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 93
gctgcatcc 9

<210> 94
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 94

Ala Ala Ser
1

<210> 95
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 95
caacaggcta acagtttccc gctcact 27

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 96

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 97
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 97

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcaat aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggcgtg ggtggcagtt atgtggtata gtgaaagtca taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agtcgaggac acggctatat attactgtgc gagagatctc 300
ggtgaccccg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 98
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 98

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Ala Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Met Trp Tyr Ser Glu Ser His Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Leu Gly Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 99
ggattcacct tcaataacta tggc 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 100

```
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Gly
 1               5
```

<210> 101
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 101
atgtggtata gtgaaagtca taaa 24

<210> 102
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 102

Met Trp Tyr Ser Glu Ser His Lys
1 5

<210> 103
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 103
gcgagagatc tcggtgaccc cgatgctttt gatatc 36

<210> 104
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 104

Ala Arg Asp Leu Gly Asp Pro Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 105

```
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatttatggt gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctctcac cttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga                                        324
```

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 106

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 107
cagggcatta gcagttat 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 108

```
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 109
ggtgcatcc 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 110

Gly Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 111
caacagctta atagttaccc tctcacc 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 112

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 113
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 113

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaggt atgtcatatg atggaagtag taaatactat 180
gaagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgaat 240
ctgcaaatga acagcctgag agttgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagaaagg 300
gactacgttg agtacgtaga ctcctactac ggtatggacg tctgggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct ccgcc 375

<210> 114
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 114

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Gly Met Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys Tyr Tyr Glu Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Glu Arg Asp Tyr Val Glu Tyr Val Asp Ser Tyr Tyr Gly Met
            100                 105                 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ala
        115                 120                 125
```

<210> 115
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 115
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 116
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 116

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1               5
```

<210> 117
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 117
atgtcatatg atggaagtag taaa 24

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 118

Met Ser Tyr Asp Gly Ser Ser Lys
1 5

<210> 119
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 119
gcgaaagaaa gggactacgt tgagtacgta gactcctact acggtatgga cgtc 54

<210> 120
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 120

Ala Lys Glu Arg Asp Tyr Val Glu Tyr Val Asp Ser Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 121
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 121

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct aatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggaacagtt ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 122
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 122

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Val Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 123
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 123
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 124

```
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1               5
```

<210> 125
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 125
gctgcatcc 9

<210> 126
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 126

Ala Ala Ser
1

<210> 127
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 127
ctacaagatt acaattaccc gctcact 27

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 128

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 129
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 129

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaattt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctagt attgatggaa atggtggtaa cacaggttat 180
tcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaaaaa ctccctgcat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatccc 300
gattatgatt ccgtttgggg gaattatcgt ccctttgact actggggcca gggaaccctg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 130
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 130

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Phe Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Asp Gly Asn Gly Gly Asn Thr Gly Tyr Ser Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu His
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Pro Asp Tyr Asp Ser Val Trp Gly Asn Tyr Arg Pro Phe
            100                 105                 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 131
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 131
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

<210> 132
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 132

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 133
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 133
attgatggaa atggtggtaa caca 24

<210> 134
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 134

Ile Asp Gly Asn Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 135
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 135
gcgagagatc ccgattatga ttccgtttgg gggaattatc gtccctttga ctac 54

<210> 136
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 136

Ala Arg Asp Pro Asp Tyr Asp Ser Val Trp Gly Asn Tyr Arg Pro Phe
1 5 10 15
Asp Tyr

<210> 137
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 137

gatattgtga tgactcagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tccagctcca acgataacaa ctacttagct 120
tggttccagc agaaaccagg acagcctcct aacctactca tttactgggc atccacccgg 180
gattccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt caccctcgcc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatagttct 300
cctccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 138
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 138

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Ser Ser
            20                  25                  30
Ser Asn Asp Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Asp Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Ala Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys Arg
```

<210> 139
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 139
cagagtgttt tatccagctc caacgataac aactac 36

<210> 140
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 140

```
Gln Ser Val Leu Ser Ser Ser Asn Asp Asn Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 141
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 141 tgggcatcc 9

<210> 142
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 142

Trp Ala Ser
1

<210> 143
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 143
caccaatatt atagttctcc tccgacg 27

<210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 144

His Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 145
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 145

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccattaac agtggtggtt attactggag ctggatccgc 120
cagcacccag ggaagggcct ggagtggatt gggtacatct cttacagtgg gaataccaac 180
tacaacccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgacac tgacctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagac 300
agtgacgtgg atacaggtct ggttgatggt tttgatgtct ggggccaagg aacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 146
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 146

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Thr Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Gly Leu Val Asp Gly Phe Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 147
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 147
ggtggctcca ttaacagtgg tggttattac 30

<210> 148
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 148

```
Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Gly Tyr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 149
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 149
atctcttaca gtgggaatac c 21

<210> 150
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 150

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 151
gcgagagaca gtgacgtgga tacaggtctg gttgatggtt ttgatgtc 48

<210> 152
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 152

Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Gly Leu Val Asp Gly Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 153
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 153

gatattgtga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca gggtgttagc agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ccaagctcct gatttatact acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttacta ttgtcaacag tctaacagtt ttccattcac tttcggccct 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 154
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 154

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Thr Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 155
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 155
cagggtgtta gcagctgg 18

<210> 156
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 156

```
Gln Gly Val Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 157
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 157
actacatcc 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 158

Thr Thr Ser
1

<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 159
caacagtcta acagttttcc attcact 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 160

Gln Gln Ser Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 161
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 161

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctaagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt ctccgtcagt tactacgaca tgcactgggt ccgccaagtt 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtcctg caggtgacac atattaccca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaagatg ccacgaactc cttatatctt 240
caaatacaca gcctgggagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agaggggct 300
atagcagctc gtccggacga ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 162
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 162

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Val Ser Tyr Tyr
            20                  25                  30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Val Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ala Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50                  55                  60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asp Ala Thr Asn Ser Leu Tyr Leu
65                  70                  75                  80
Gln Ile His Ser Leu Gly Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Glu Gly Ala Ile Ala Ala Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met Asp
            100                 105                 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 163
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 163
ggattctccg tcagttacta cgac 24

<210> 164
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 164

```
Gly Phe Ser Val Ser Tyr Tyr Asp
 1               5
```

<210> 165
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 165
attggtcctg caggtgacac a 21

<210> 166
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 166

Ile Gly Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 167
<211> 54
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 167
gcaagagagg gggctatagc agctcgtccg gacgactact acggtatgga cgtc 54

<210> 168
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 168

Ala Arg Glu Gly Ala Ile Ala Ala Arg Pro Asp Asp Tyr Tyr Gly Met
1 5 10 15
Asp Val

<210> 169
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 169

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacaa cttaatagtt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 170
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 170

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 171
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 171
caggacatta gcagttat 18

<210> 172
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 172

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 173
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 173
gctgcatcc 9

<210> 174
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 174

```
Ala Ala Ser
 1
```

<210> 175
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 175
caacaactta atagttaccc gctcact 27

<210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 176

Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 177
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 177

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttggt gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaatttga atagtggcac ataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tcaagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttct attactgtgc aaaagatata 300
gacggctact atcactacgc tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 178
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 178

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Asn Leu Asn Ser Gly Thr Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Ile Asp Gly Tyr Tyr His Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 179
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 179
ggattcacct ttggtgatta tgcc 24

<210> 180
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 180

```
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Ala
 1               5
```

<210> 181
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 181
attaatttga atagtggcac cata 24

<210> 182
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 182

Ile Asn Leu Asn Ser Gly Thr Ile
1 5

<210> 183
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 183
gcaaaagata tagacggcta ctatcactac gctatggacg tc 42

<210> 184
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 184

Ala Lys Asp Ile Asp Gly Tyr Tyr His Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10

<210> 185
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 185

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgat gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcaa cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag gttaatagtt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 186
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 186

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 187
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 187
cagggcatta gcagttat 18

<210> 188
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 188

```
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 189
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 189
gatgcatcc 9

<210> 190
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 190

```
Asp Ala Ser
 1
```

<210> 191
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 191
caacaggtta atagttaccc tctcact 27

<210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 192

Gln Gln Val Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 193
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 193

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcatt aactatggca tacattgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatggtatg atggaagtaa tgaatggtat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctggaaatga ataaactgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagaagaa 300
gaggactacg gtatggacgt ctggggtcaa gggaccacgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 194
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 194

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile His Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu Trp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Glu Met Asn Lys Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Glu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 195
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 195
ggattcacct tcattaacta tggc 24

<210> 196
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 196

```
Gly Phe Thr Phe Ile Asn Tyr Gly
 1               5
```

<210> 197
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 197
atatggtatg atggaagtaa tgaa 24

<210> 198
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 198

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Glu
1 5

<210> 199
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 199
gcgagagaag aagaggacta cggtatggac gtc 33

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

<220>
<223> Sintético

<400> 200

Ala Arg Glu Glu Glu Asp Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 201

gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccgcc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacatctcca acaataacaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagccgcct aagctcctca tttactgggc atccacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggct atttattact gtcaacaata ttatagttct 300
cctccgacgt tcggccaagg gaccaaagtg gatatcaaa 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 202

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Ala Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ile
            20                  25                  30
Ser Asn Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 203
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 203
cagagtgttt tatacatctc caacaataac aactac 36

<210> 204
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 204

```
Gln Ser Val Leu Tyr Ile Ser Asn Asn Asn Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 205
tgggcatcc 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 206

Trp Ala Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 207
caacaatatt atagttctcc tccgacg 27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 208

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Pro Thr
1 5

<210> 209
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 209

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggttaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gacttcaaca tgggctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcacac attagtggta gtggtaatgt catttactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcgccatc tccagggaca acggcaagaa ctcactgtat 240
ctgcaagtga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatatc 300
ggtgactccg atgcgtttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

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

<220>
<223> Sintético

<400> 210

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe
            20                  25                  30
Asn Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser His Ile Ser Gly Ser Gly Asn Val Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Ala Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Val Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ile Gly Asp Ser Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 211
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 211
ggattcacct tcagtgactt caac 24

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

<220>
<223> Sintético

<400> 212

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Phe Asn
 1               5
```

<210> 213
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 213
attagtggta gtggtaatgt catt 24

<210> 214
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 214

Ile Ser Gly Ser Gly Asn Val Ile
1 5

<210> 215
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 215
gcgagagata tcggtgactc cgatgcgttt gatatc 36

<210> 216
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 216

Ala Arg Asp Ile Gly Asp Ser Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 217
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 217

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccactt tggaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaacag cttaatactt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 218
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 218

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 219
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 219
caggacatta gcagttat 18

<210> 220
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 220

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 221
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 221
ggtgcatcc 9

<210> 222
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 222

Gly Ala Ser
1

<210> 223
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 223
caacagctta atacttaccc gctcact 27

<210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 224

Gln Gln Leu Asn Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 225
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 225

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacatc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaatct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtgttat caaacactct 180
acggactctg tgaggggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgaa acctgaggac acggcctttt attactgtgc aaaggatgag 300
gatgactgga actaccttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 226
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 226

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val His Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Val Ile Lys His Ser Thr Asp Ser Val
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Glu Asp Asp Trp Asn Tyr Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 227
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 227
ggatttacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 228
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 228

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1               5
```

<210> 229
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 229
attagttgga atagtgttat caaa 24

<210> 230
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 230

Ile Ser Trp Asn Ser Val Ile Lys
1 5

<210> 231
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 231
gcaaaggatg aggatgactg gaactacctt gactac 36

<210> 232
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 232

Ala Lys Asp Glu Asp Asp Trp Asn Tyr Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 233
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 233

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattaac agctggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatact tcatccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag tctgacagtt tcccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa acga                                        324
```

<210> 234
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 234

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Asn Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Thr Ser Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 235
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 235
caggatatta acagctgg 18

<210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 236

```
Gln Asp Ile Asn Ser Trp
 1               5
```

<210> 237
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 237
acttcatcc 9

<210> 238
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 238

Thr Ser Ser
1

<210> 239
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 239
caacagtctg acagtttccc attcact 27

<210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 240

Gln Gln Ser Asp Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 241
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 241

caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt cacctttagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcacgt atatggtatg atggaagtaa taagtactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca gttccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggg 300
gagcagaacc tggactatta ccctttagac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 242
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 242

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Arg Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Glu Gln Asn Leu Asp Tyr Tyr Pro Leu Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 243
ggattcacct ttagtaacta tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 244

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly
 1               5
```

<210> 245
<211> 24

<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 245
atatggtatg atggaagtaa taag 24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 246

Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 247
gcgagagagg gggagcagaa cctggactat tacccttag acgtc 45

<210> 248
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 248

Ala Arg Glu Gly Glu Gln Asn Leu Asp Tyr Tyr Pro Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 249
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 249

gacatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgtatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacactt accctctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 250
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 250

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Thr Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 251
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 251
caggacatta gaaatgat 18

<210> 252
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 252

```
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 1               5
```

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 253
gctgcatcc 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 254

```
Ala Ala Ser
 1
```

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 255
ctacaagatt acacttaccc tctcact 27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 256

Leu Gln Asp Tyr Thr Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 257

caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agatatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggactag ggcttgagtg gatgggctgg atcagcgctt acgatggata cacaaacttt 180

gcacagaagt tccagggcag attcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac 240
atggaactga ggggcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagaggag 300
gaggatgctg cttttgatat ctggggccaa gggacaatgg tcaccgtctc ttca 354

<210> 258
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 258

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Leu Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Phe Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Gly Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Glu Glu Asp Ala Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110
Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 259
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 259
ggttacacct ttaccagata tggt 24

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 260

```
Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Gly
 1               5
```

<210> 261
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 261
atcagcgctt acgatggata caca 24

<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 262

Ile Ser Ala Tyr Asp Gly Tyr Thr
1 5

<210> 263
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 263
gcgagagagg aggaggatgc tgcttttgat atc 33

<210> 264
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 264

Ala Arg Glu Glu Glu Asp Ala Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 265
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 265

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctagatgtgc ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtatttta ttcggctcca acaataaaaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaatcagg acagcctcca aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240

atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcagcaata ttatagtact 300
cctcacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaac ga 342

<210> 266
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 266

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Asp Val Pro Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Ile Leu Phe Gly
            20                  25                  30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Ser Thr Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys Arg
```

<210> 267
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 267
cagagtattt tattcggctc caacaataaa aactac 36

<210> 268
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 268

```
Gln Ser Ile Leu Phe Gly Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
 1               5                  10
```

<210> 269
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 269 tgggcatct 9

<210> 270
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 270

Trp Ala Ser
1

<210> 271
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 271
cagcaatatt atagtactcc tcacact 27

<210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 272

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro His Thr
1 5

<210> 273
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 273

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgattaacc cttcacagac cctgtccgtc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtggtggtt attattggac ctggatacgc 120
cagcacccag gaaagggcct ggagtggatt gggtacatct cttacagtgg gaacaccaac 180
tataatccgt ccctcaagag tcgagttacc atatcagtag acacggctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tctacttctg tgcgagagac 300

agtgacgtgg acacagctat ggttgatggt attgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 274
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 274

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Ile Asn Pro Ser Gln
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
            20                  25                  30
Gly Tyr Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
        35                  40                  45
Trp Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
    50                  55                  60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ala Lys Asn Gln Phe
65                  70                  75                  80
Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe
                85                  90                  95
Cys Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Gly Ile Asp
            100                 105                 110
Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 275
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 275
ggtggctcca tcagcagtgg tggttattat 30

<210> 276
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 276

```
Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly Gly Tyr Tyr
 1               5                  10
```

<210> 277
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 277
atctcttaca gtgggaacac c 21

<210> 278
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 278

Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr
1 5

<210> 279
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 279
gcgagagaca gtgacgtgga cacagctatg gttgatggta ttgatatc 48

<210> 280
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 280

Ala Arg Asp Ser Asp Val Asp Thr Ala Met Val Asp Gly Ile Asp Ile
1 5 10 15

<210> 281
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 281

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agctggttag cctggtatca gcagaaaccg 120
gggagagccc ctaaactcct gatctatact gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttactt ttgtcaacag gctaacagtt tcccattcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acga 324

<210> 282
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 282

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Arg Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 283
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 283
caggatatta gcagctgg 18

<210> 284
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 284

```
Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 285
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 285 actgcatcc 9

<210> 286
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 286

```
Thr Ala Ser
 1
```

<210> 287
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 287
caacaggcta acagtttccc attcact 27

<210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 288

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

<210> 289
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 289

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagc agttttgcca tgagttgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagtc attagtggta gtggtggcag cacaaatcac 180
gcagactccg tgaggggccg gttcaccatc tccagagaca attccctgaa cacggtgtat 240
ctacaaatgc acagtctgag agccgaggat acggccttat attactgtgt gaaagcggag 300
accagctctt cctacttcta ctacggtatg gacgtctggg gccaagggac cacggtcacc 360
gtctcctca 369

<210> 290
<211> 123
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 290

```
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
            20                  25                  30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Asn His Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Leu Asn Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met His Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Lys Ala Glu Thr Ser Ser Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
            100                 105                 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 291
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 291
ggattcacct tcagcagttt tgcc 24

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

<220>
<223> Sintético

<400> 292

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Ala
 1               5
```

<210> 293
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 293
attagtggta gtggtggcag caca 24

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 294

Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 295
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 295
gtgaaagcgg agaccagctc ttcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 296

Val Lys Ala Glu Thr Ser Ser Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 297
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 297

```
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagtcc ctaacctcct gatctatggt gcatcctctt tgcaacctgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag ttaaataatt accccacttt cggcggaggg 300
accaagctgg agatcaaacg a                                          321
```

<210> 298
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 298

```
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
            100                 105
```

<210> 299
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 299
caggacatta gcagttat 18

<210> 300
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 300

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 301
ggtgcatcc 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 302

Gly Ala Ser
1

<210> 303
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 303
caacagttaa ataattaccc cact 24

<210> 304
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 304

Gln Gln Leu Asn Asn Tyr Pro Thr
1 5

<210> 305
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 305

gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggc attagttgga atagtggtag tatagactat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgcg agctggggac acggccttgt attactgtgc aaaagatatt 300
ctggatctag actactacgg tttggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 306
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 306

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Ile Leu Asp Leu Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 307
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 307
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 308
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 308

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1               5
```

<210> 309
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 309
attagttgga atagtggtag tata 24

<210> 310
<211> 8

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 310

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 311
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 311
gcaaaagata ttctggatct agactactac ggtttggacg tc 42

<210> 312
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 312

Ala Lys Asp Ile Leu Asp Leu Asp Tyr Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10

<210> 313
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 313

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcgagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagttc ctaacctcct gatctatgat gcatcctctt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccctcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg ctagttatta ctgtcaaaat tataacagtg ccccgtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 314
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 314

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 315
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 315
caggacatta gcagttat 18

<210> 316
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 316

```
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 317
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 317 gatgcatcc 9

<210> 318
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 318

Asp Ala Ser
1

<210> 319
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 319
caaaattata acagtgcccc gtacact 27

<210> 320
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 320

Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Tyr Thr
1 5

<210> 321
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 321

gaagtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaagt attagttgga atagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa ttccctgtat 240
cttcaaatga acagtctgaa acctgaggac acggccttgt attactgtac aaaagatacc 300
gactacggtg actaccttga tgcttttgat atctggggcc aagggacaat ggtcgccgtc 360
gcttca 366

<210> 322
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 322

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Thr Lys Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Met Val Ala Val Ala Ser
        115                 120
```

<210> 323
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 323
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 324
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 324

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1               5
```

<210> 325
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 325
attagttgga atagtggtag cata 24

<210> 326
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 326

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 327
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 327
acaaaagata ccgactacgg tgactacctt gatgcttttg atatc 45

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

<220>
<223> Sintético

<400> 328

Thr Lys Asp Thr Asp Tyr Gly Asp Tyr Leu Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10 15

<210> 329
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 329

```
gatattgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaactccg acaataagaa gtacttagct 120
tggtaccagc agaaacctgg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca gtttattact gtcaccaata ttatactact 300
cctccgacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa                        339
```

<210> 330
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 330

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Asn
            20                  25                  30
Ser Asp Asn Lys Lys Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys
```

<210> 331
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 331
cagagtgttt tatacaactc cgacaataag aagtac 36

<210> 332
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 332

```
Gln Ser Val Leu Tyr Asn Ser Asp Asn Lys Lys Tyr
 1               5                  10
```

<210> 333
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 333
tgggcatct 9

<210> 334
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 334

Trp Ala Ser
1

<210> 335
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 335
caccaatatt atactactcc tccgacg 27

<210> 336
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 336

His Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Pro Thr
1 5

<210> 337
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 337

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg tgtctctggt attaattgga atggtggtag cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggcctcgt attactgtgc gagagatggt 300
ggggattggg actacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtcactgt ctcctca 357

<210> 338
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 338

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ser Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 339
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 339
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 340

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 341
attaattgga atggtggtag caca 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 342

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 343
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 343
gcgagagatg gtggggattg ggactacttc gatctc 36

<210> 344
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 344

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

<210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 345

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catatatgga gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttattt ctgtcaggag tataatgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 346

```
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 347
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 347
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 348

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 349 ggagcatcc 9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 350

Gly Ala Ser
1

<210> 351
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 351
caggagtata atgactggcc gctcact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 352

Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 353
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 353

gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg tgtctctggt attagttgga atggtggtaa cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatggt 300
ggggattggg actacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtcactgt ctcctca 357

<210> 354
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 354

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

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

<210> 355
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 355
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

<210> 356
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 356

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 357
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 357
attagttgga atggtggtaa caca 24

<210> 358
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 358

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Asn Thr
1 5

<210> 359
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 359
gcgagagatg gtggggattg ggactacttc gatctc 36

<210> 360
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 360

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

<210> 361
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 361

gaaatactga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catatatgga gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctta ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caatttatta ctgtcaggag tataatgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 362
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 362

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 363
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 363
cagagtgtta gtagcaac 18

<210> 364
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 364

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 365
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 365
ggagcatcc 9

<210> 366
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 366

Gly Ala Ser
1

<210> 367
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 367
caggagtata atgactggcc gctcact 27

<210> 368
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 368

Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 369
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 369

gaagtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgtactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggcag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tctagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatgg acagcctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgc aagagatatg 300
atggaagttg acctctacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 370
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 370

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Met Met Glu Val Asp Leu Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 371
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 371
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 372
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 372

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
 1               5
```

<210> 373
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 373
attagttgga atagtggcag cata 24

<210> 374
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 374

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 375
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 375
gcaagagata tgatggaagt tgacctctac ggtatggacg tc 42

<210> 376
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 376

Ala Arg Asp Met Met Glu Val Asp Leu Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 377
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 377

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacg 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatattagc agttggttag cctggtatca gcagaaacca 120
gggacagccc ctaagttcct gatctatgaa acatccagtt tgcaaagtgg ggtcccttca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagtag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacaa actgacagtt tcccgcacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcag a 321

<210> 378
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 378

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Phe Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Glu Thr Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asp Ser Phe Pro His
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Arg
            100                 105
```

<210> 379
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 379
caggatatta gcagttgg 18

<210> 380
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 380

```
Gln Asp Ile Ser Ser Trp
 1               5
```

<210> 381
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 381
gaaacatcc 9

<210> 382
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 382

Glu Thr Ser
1

<210> 383
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 383
caacaaactg acagtttccc gcacact 27

<210> 384
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 384

Gln Gln Thr Asp Ser Phe Pro His Thr
1 5

<210> 385
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 385

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggGTC cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagct 120
ccagggaagg ggctggagtg tgtctctggt attaattgga atggtggtag cacagattat 180
gcagactctg tgaagggccg attcactatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt atcactgtgc gagagatggt 300
ggggattggg actacttcga tctctggggc cgtggcaccc tggtcactgt ctcctca 357

<210> 386
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 386

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Cys Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr His Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Gly Asp Trp Asp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 387
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 388

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 389
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 389
attaattgga atggtggtag caca 24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 390

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 391
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 391
gcgagagatg gtggggattg ggactacttc gatctc 36

<210> 392
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 392

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

<210> 393
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 393

gaaatactga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catatatgga gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg caatttatta ctgtcaggag tataatgact ggccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 394

```
Glu Ile Leu Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Ile Tyr Tyr Cys Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu

                85                  90                  95
    Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 395
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 395
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 396

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1               5
```

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 397
ggagcatcc 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 398

Gly Ala Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 399
caggagtata atgactggcc gctcact 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 400

Gln Glu Tyr Asn Asp Trp Pro Leu Thr
1 5

<210> 401
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 401

gaggtgcaac tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatt caccttcagt agctataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcattt ataagtggta gtagtaatta catacactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatt tccagagaca acgccaagaa tgcactgtat 240
ctgcagatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attactgtgc gagagacgac 300
ggtgactacg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 402
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 402

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Ile His Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ala Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Asp Gly Asp Tyr Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 403
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 403
ggattcacct tcagtagcta taac 24

<210> 404
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 404

```
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asn
 1               5
```

<210> 405
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 405
ataagtggta gtagtaatta cata 24

<210> 406
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 406

Ile Ser Gly Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 407
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 407
gcgagagacg acggtgacta cgactggttc gacccc 36

<210> 408
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 408

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

<210> 409
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 409

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agtagttact tagcctggta ccagcaaaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtacatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatgata actcatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 410
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 410

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
            20                  25                  30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Gly Thr Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 411
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 411
cagagtgtta gtagtagtta c21

<210> 412
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 412

```
Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr
 1               5
```

<210> 413
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 413
ggtacatcc 9

<210> 414
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 414

Gly Thr Ser
1

<210> 415
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 415
cagcagtatg ataactcata cact 24

<210> 416
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 416

Gln Gln Tyr Asp Asn Ser Tyr Thr
1 5

<210> 417
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 417

gaggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactttaaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcattc attagtagtc ttagtactta tacatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagacgac 300
ggtgaccacg actggttcga cccctggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 418
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 418

```
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Phe Ile Ser Ser Leu Ser Thr Tyr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Asp Gly Asp His Asp Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 419
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 419
ggattcacct tcagtaactt taac 24

<210> 420
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 420

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Phe Asn
 1               5
```

<210> 421
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 421
attagtagtc ttagtactta taca 24

<210> 422
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 422

Ile Ser Ser Leu Ser Thr Tyr Thr
1 5

<210> 423
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 423
gcgagagacg acggtgacca cgactggttc gacccc 36

<210> 424
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 424

Ala Arg Asp Asp Gly Asp His Asp Trp Phe Asp Pro
1 5 10

<210> 425
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 425

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagt agcaactact tagcctggta ccaacaaaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat agtgcatcca acagggccac tggcatccca 180
gacagattca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag ccgactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa cagtatgata gttcatacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 426
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 426

```
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Asp Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35                  40                  45
Ile Tyr Ser Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50                  55                  60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65                  70                  75                  80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Tyr
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 427
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 427
cagagtgtta gtagcaacta c 21

<210> 428
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 428

```
Gln Ser Val Ser Ser Asn Tyr
 1               5
```

<210> 429
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 429 agtgcatcc 9

<210> 430
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 430

Ser Ala Ser
1

<210> 431
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 431
caacagtatg atagttcata cact 24

<210> 432
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 432

Gln Gln Tyr Asp Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 433
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 433

gaaatgcagc tggtagagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgacaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caactttgat aattatgcca tacactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctcgagtg ggtctcaggt attagttgga atagtggtaa cataggttat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgttt 240
ctgctaatga acagtctgag acctgacgac tcggccttgt attactgtac aagaggatac 300
aactggaacg cgttatcccc tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 434
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 434

```
Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Asp Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Phe Asp Asn Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65                  70                  75                  80
Leu Leu Met Asn Ser Leu Arg Pro Asp Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Thr Arg Gly Tyr Asn Trp Asn Ala Leu Ser Pro Met Asp Val Trp Gly
            100                 105                 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 435
ggattcaact ttgataatta tgcc 24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 436

```
Gly Phe Asn Phe Asp Asn Tyr Ala
 1               5
```

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 437
attagttgga atagtggtaa cata 24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 438

Ile Ser Trp Asn Ser Gly Asn Ile
1 5

<210> 439
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 439
acaagaggat acaactggaa cgcgttatcc cctatggacg tc 42

<210> 440
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 440

Thr Arg Gly Tyr Asn Trp Asn Ala Leu Ser Pro Met Asp Val
1 5 10

<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 441

gacatccaaa tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagggga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggcgagtca gggcattagc aattatttag cctggtatca gcaaaaacct 120
ggtaaagttc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt tgcaatcagg ggtcccatct 180
cggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caagttatta ctgtcaaaac tataacagtg cccctatgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 442

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Val Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Met
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 443
cagggcatta gcaattat 18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 444

```
Gln Gly Ile Ser Asn Tyr
 1               5
```

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 445 gctgcatcc 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 446

```
Ala Ala Ser
 1
```

<210> 447
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 447
caaaactata acagtgcccc tatgacg 27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 448

Gln Asn Tyr Asn Ser Ala Pro Met Thr
1 5

<210> 449
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 449

caggtgcagc tacaacagtg ggacgcagga ctgttgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcgctg tctatggtgg gtccttcagt tcttactact ggagctggat ccgccagccc 120
ccagggaagg ggctggaatg gattggggaa atcaatcatc gtggaagcac caactacaac 180
ccgtccctca agagtcgagt caccatctca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgaggt ctgtgaccgc cgcggacacg gctgtgtatt actgtgcgcg aggggggtta 300
gcagctcgtc cggactggca cttctttgac tactggggcc agggaaccct ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 450
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 450

```
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Asp Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
Gly Glu Ile Asn His Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80
Lys Leu Arg Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
Arg Gly Gly Val Ala Ala Arg Pro Asp Trp His Phe Phe Asp Tyr Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 451
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 451
ggtgggtcct tcagttctta ctac 24

<210> 452
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 452

```
Gly Gly Ser Phe Ser Ser Tyr Tyr
 1               5
```

<210> 453
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 453
atcaatcatc gtggaagcac c 21

<210> 454
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 454

Ile Asn His Arg Gly Ser Thr
1 5

<210> 455
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 455
gcgcgagggg gggtagcagc tcgtccggac tggcacttct ttgactac 48

<210> 456
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 456

Ala Arg Gly Gly Val Ala Ala Arg Pro Asp Trp His Phe Phe Asp Tyr
1 5 10 15

<210> 457
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 457

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctctctgcct ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggtcattcga aatgatttag gctggtttca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtga ggtcccatca 180
agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcaccag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcttcag cataatagtt acccgctcac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 458
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 458

```
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Glu Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 459
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 459
caggtcattc gaaatgat 18

<210> 460
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 460

```
Gln Val Ile Arg Asn Asp
 1               5
```

<210> 461
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 461
gctgcatcc 9

<210> 462
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 462

Ala Ala Ser
1

<210> 463
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 463
cttcagcata atagttaccc gctcacc 27

<210> 464
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 464

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 465
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 465

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggt gtggtacggc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatggca tgagctgggt ccgccaagtt 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctctggt cttaattgga atggtggaat cacaggttat 180
acagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttct atcactgtgc gcgagatagt 300
ggggatcagg atgcttttga tatatggggc caggggacaa tggtcaccgt ctcctca 357

<210> 466
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 466

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Arg Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Gly Leu Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr Gly Tyr Thr Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Phe Tyr His Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
            100                 105                 110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 467
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 467
ggattcacct ttgatgatta tggc 24

<210> 468
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 468

```
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 469
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 469
cttaattgga atggtggaat caca 24

<210> 470
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 470

Leu Asn Trp Asn Gly Gly Ile Thr
1 5

<210> 471
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 471
gcgcgagata gtggggatca ggatgctttt gatata 36

<210> 472
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 472

Ala Arg Asp Ser Gly Asp Gln Asp Ala Phe Asp Ile
1 5 10

<210> 473
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 473

caaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtat ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtattact ccctacttag cctggtacca gcaaaaacct 120
ggccagactc ccaggctcct catctatggt gtatccaccc gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tatgacaact ggtatacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa 318

<210> 474
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 474

```
Gln Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Thr Pro Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Thr Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Val Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Tyr Thr
                85                  90                  95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 475
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 475
cagagtatta ctccctac 18

<210> 476
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 476

```
Gln Ser Ile Thr Pro Tyr
 1               5
```

<210> 477
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 477
ggtgtatcc 9

<210> 478
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 478

Gly Val Ser
1

<210> 479
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 479
cagcagtatg acaactggta tact 24

<210> 480
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 480

Gln Gln Tyr Asp Asn Trp Tyr Thr
1 5

<210> 481
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 481

caggtgcagg tggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcgg cctctggatt caccttcagt gactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaatt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccgtg tccagagaca attccaagaa cactctgtat 240
ctgcaattgg acagcctgag acctgaggac gcggctgtct tttactgtgc gagagagggg 300
gcatttaact tagactacta cgccatggac gtctggggcc aagggacaac ggtcaccgtc 360
tcctca 366

<210> 482
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 482

```
Gln Val Gln Val Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ile Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Leu Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Ala Ala Val Phe Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Glu Gly Ala Phe Asn Leu Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Val Trp
            100                 105                 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 483
ggattcacct tcagtgacta tggc 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 484

```
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Gly
 1               5
```

<210> 485
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 485
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 486
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 486

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 487
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 487
gcgagagagg gggcatttaa cttagactac tacgccatgg acgtc 45

<210> 488
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 488

Ala Arg Glu Gly Ala Phe Asn Leu Asp Tyr Tyr Ala Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 489
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 489

gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcct ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gttggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtgggtc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattccaatt acccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 490
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 490

```
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
            20                  25                  30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Ser Asn Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105
```

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 491
caggacatta gaaatgat 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 492

```
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 1               5
```

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 493
gctgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 494

Ala Ala Ser
1

<210> 495
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 495
ctacaagatt ccaattaccc gctcact 27

<210> 496
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 496

Leu Gln Asp Ser Asn Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 497
<211> 670
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 497

```
Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
            20                  25                  30
Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45
Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
    50                  55                  60
Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65                  70                  75                  80
Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
                85                  90                  95
Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
            100                 105                 110
Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
        115                 120                 125
Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
    130                 135                 140
Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145                 150                 155                 160
Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
                165                 170                 175
Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
            180                 185                 190
Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
        195                 200                 205
His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
    210                 215                 220
Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225                 230                 235                 240
Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
                245                 250                 255
Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
            260                 265                 270
His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
        275                 280                 285
Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
    290                 295                 300
Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
305                 310                 315                 320
Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
                325                 330                 335
Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
            340                 345                 350
Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
        355                 360                 365
Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
    370                 375                 380
Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
385                 390                 395                 400
Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
```

```
                405                 410                 415
Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
            420                 425                 430
Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser
        435                 440                 445
Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp
    450                 455                 460
Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val
465                 470                 475                 480
Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly
                485                 490                 495
Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
            500                 505                 510
His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
        515                 520                 525
Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
    530                 535                 540
Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545                 550                 555                 560
Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
                565                 570                 575
Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
            580                 585                 590
Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
        595                 600                 605
Asp Cys Leu Gly Gln Gly Thr Lys Thr His Leu Arg Arg Gly Ser Gly
    610                 615                 620
Trp Arg Thr Lys Thr His Leu Arg Arg Gly Ser Ala Pro Ser Pro Ser
625                 630                 635                 640
Pro Leu Glu Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Gly Glu Gln
                645                 650                 655
Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu His His His His His His
            660                 665                 670
```

<210> 498
<211> 840
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 498

```
Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
            20                  25                  30
Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45
Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
    50                  55                  60
Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65                  70                  75                  80
Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
                85                  90                  95
Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
            100                 105                 110
```

```
Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
            115                 120                 125
Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
    130                 135                 140
Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145                 150                 155                 160
Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
                165                 170                 175
Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
            180                 185                 190
Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
            195                 200                 205
His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
    210                 215                 220
Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225                 230                 235                 240
Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
                245                 250                 255
Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
            260                 265                 270
His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
            275                 280                 285
Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
    290                 295                 300
Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
305                 310                 315                 320
Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
                325                 330                 335
Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
            340                 345                 350
Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
            355                 360                 365
Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
    370                 375                 380
Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
385                 390                 395                 400
Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
                405                 410                 415
Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
            420                 425                 430
Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser
            435                 440                 445
Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp
    450                 455                 460
Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val
465                 470                 475                 480
Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly
                485                 490                 495
Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
            500                 505                 510
His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
            515                 520                 525
Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
    530                 535                 540
Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545                 550                 555                 560
Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
                565                 570                 575
```

```
Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
            580                 585                 590
Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
        595                 600                 605
Asp Cys Leu Gly Gln Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    610                 615                 620
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
625                 630                 635                 640
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            660                 665                 670
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        675                 680                 685
Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    690                 695                 700
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
705                 710                 715                 720
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                725                 730                 735
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
            740                 745                 750
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
        755                 760                 765
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    770                 775                 780
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
785                 790                 795                 800
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
                805                 810                 815
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
            820                 825                 830
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        835                 840
```

<210> 499
<211> 846
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 499

```
Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr Leu Asn Gly
 1               5                  10                  15
Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr Leu Tyr Lys
            20                  25                  30
Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu Ile Val Leu
        35                  40                  45
Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile Arg Glu Val
    50                  55                  60
Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr Leu Pro Leu
65                  70                  75                  80
Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp Gly Lys Phe
                85                  90                  95
Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser His Ala Leu
```

```
                100                 105                 110
Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser Gly Gly Val
            115                 120                 125
Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr Ile Asp Trp
    130                 135                 140
Arg Asp Ile Val Arg Asp Arg Asp Ala Glu Ile Val Val Lys Asp Asn
145                 150                 155                 160
Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly Arg Cys Trp
                165                 170                 175
Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr Ile Cys Ala
            180                 185                 190
Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn Gln Cys Cys
        195                 200                 205
His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp Thr Asp Cys
    210                 215                 220
Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val Pro Arg Cys
225                 230                 235                 240
Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu Glu Pro Asn
                245                 250                 255
Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala Ser Cys Pro
            260                 265                 270
His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala Cys Pro Pro
        275                 280                 285
Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys Glu Pro Cys
    290                 295                 300
Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser Gly Ser Arg
305                 310                 315                 320
Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val Asn Cys Thr
                325                 330                 335
Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu Asn Gly Asp
            340                 345                 350
Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu Asn Val Phe
        355                 360                 365
Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln Ser Trp Pro
    370                 375                 380
Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr Thr Ile Gly
385                 390                 395                 400
Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile Met Lys Asn
                405                 410                 415
Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Ala
            420                 425                 430
Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr His His Ser
        435                 440                 445
Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu Arg Leu Asp
    450                 455                 460
Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu Gly Lys Val
465                 470                 475                 480
Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro Gly Pro Gly
                485                 490                 495
Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val Cys Val Thr
            500                 505                 510
His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala His Glu Ala
        515                 520                 525
Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu Gly Thr Ala
    530                 535                 540
Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys Ala His Phe
545                 550                 555                 560
Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly Val Leu Gly
```

```
                565                 570                 575
Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn Glu Cys Arg
            580                 585                 590
Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro Glu Leu Gln
        595                 600                 605
Asp Cys Leu Gly Gln Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
    610                 615                 620
Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
625                 630                 635                 640
Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
                645                 650                 655
Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
            660                 665                 670
Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
        675                 680                 685
Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala
    690                 695                 700
Leu Pro Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys
705                 710                 715                 720
Lys Val Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser
                725                 730                 735
Lys Pro Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro
            740                 745                 750
Pro Glu Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val
        755                 760                 765
Thr Asp Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly
    770                 775                 780
Lys Thr Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp
785                 790                 795                 800
Gly Ser Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp
                805                 810                 815
Val Glu Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His
            820                 825                 830
Asn His His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
        835                 840                 845
```

<210> 500
<211> 227
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Sintético

<400> 500

```
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
            20                  25                  30
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
        35                  40                  45
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
    50                  55                  60
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65                  70                  75                  80
Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
                85                  90                  95
```

```
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
                100                 105                 110
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
            115                 120                 125
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser
    130                 135                 140
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145                 150                 155                 160
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
                165                 170                 175
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
            180                 185                 190
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
        195                 200                 205
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
    210                 215                 220
Pro Gly Lys
225
```

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente a ErbB3, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende: (a) una región variable de cadena pesada (HCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 322; y (b) una región variable de cadena ligera (LCVR) que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 330.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1 que es un anticuerpo humano que comprende una región constante de IgG1 humana.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1 que es un anticuerpo humano que comprende una región constante de IgG4 humana.

4. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, o el anticuerpo de la reivindicación 2 o 3.

5. Un vector de expresión recombinante que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 4.

6. Una célula hospedadora que comprende el vector de expresión de la reivindicación 5.

7. Un método de producción de un anticuerpo anti-ErbB3 o fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, o anticuerpo de la reivindicación 2 o 3, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 6 en condiciones que permiten la producción del anticuerpo o fragmento, y recuperar el anticuerpo o fragmento del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, o el anticuerpo de la reivindicación 2 o 3, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

9. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, o anticuerpo de la reivindicación 2 o 3, o una composición farmacéutica de la reivindicación 8, para su uso en un método de inhibición del crecimiento tumoral en un sujeto afectado con un tumor.

10. El anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el sujeto está afectado con un tumor seleccionado del grupo que consiste en un tumor renal, un tumor pancreático, un tumor de mama, un tumor de próstata, un tumor de colon, un tumor gástrico, un tumor de ovario, un tumor pulmonar y un tumor de piel.

11. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1, o el anticuerpo de la reivindicación 2 o 3, para su uso en un método de inhibición o atenuación del crecimiento tumoral en un sujeto, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en combinación con un segundo agente terapéutico, en el que el segundo agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a EGFR o HER2.