

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 727**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.07.2009** **E 13185422 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019** **EP 2700651**

54 Título: **Composiciones monovalentes para la unión de CD28 y métodos de uso**

30 Prioridad:

18.07.2008 US 82078 P
20.03.2009 US 162121 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.11.2019

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (50.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US y
DOMANTIS LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

MCKINNON, MURRAY;
NADLER, STEVEN G.;
SUCHARD, SUZANNE J.;
CLASSON, BRENDAN;
HOLMES, STEVE;
IGNATOVICH, OLGA;
PLUMMER, CHRISTOPHER y
GRANT, STEVE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 730 727 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones monovalentes para la unión de CD28 y métodos de uso

5 Campo de la invención

Se proporcionan anticuerpos de dominio (dAb) que se unen a CD28 e impiden la unión de CD28 a CD80 y/o CD86, donde los dAb no reaccionan de forma cruzada con CTLA4 y métodos para usar los mismos.

10 Antecedentes

Las interacciones intercelulares no específicas de antígeno entre linfocitos T y célula presentadoras de antígeno (APC) generan señales co-estimuladoras de células T que generan respuestas de células T contra el antígeno (Jenkins y Johnson (1993) Curr. Opin. Immunol. 5: 361-367). Las señales co-estimuladoras determinan la magnitud de una respuesta de células T contra un antígeno y si esta respuesta activa o inactiva respuestas posteriores contra el antígeno (Mueller et al. (1989) Annu. Rev. Immunol. 7: 445-480). La activación de células T en ausencia de co-estimulación provoca una respuesta de células T abortada o anérgica (Schwartz, R. H. (1992) Cell 71: 1065-1068). Se proporciona una señal co-estimuladora clave por la interacción del receptor de superficie de células T CD28 con moléculas relacionadas con B7 sobre células presentadoras de antígeno (por ejemplo, B7-1 y B7-2, o CD80 y CD86, respectivamente) (P. Linsley y J. Ledbetter (1993) Annu. Rev. Immunol. 11: 191-212). La interacción de CD28 con las moléculas co-estimuladoras B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) proporciona una ruta de señalización principal para aumentar y sostener las respuestas de células T (Freedman et al. (1987) J. Immunol. 137: 3260-3267; Freeman et al. (1989) J. Immunol. 143: 2714-2722; Freeman et al. (1991) J. Exp. Med. 174: 625-631; Freeman et al. (1993) Science 262: 909-911; Azuma et al. (1993) Nature 366: 76-79; Freeman et al. (1993) J. Exp. Med. 178: 2185-2192).

CD28 se expresa de forma constitutiva sobre la superficie de células T, casi todas las células T CD4⁺ humanas, a un grado menor en células T CD8⁺ humanas, algunas células citolíticas naturales y todas las células T murinas. CD28 es una glucoproteína transmembrana tipo I y es un miembro de la familia de inmunoglobulinas en virtud de su único dominio extracelular tipo Ig variable que tiene un motivo MYPPPY (SEQ ID NO: 639) necesario para la unión de CD80 y CD86 (Peach et al. 1994, J. Exp. Med. 180: 2049-2058). CD28 tiene un resto de cisteína localizado después del dominio tipo Ig variable, que está implicado en su homodimerización. La secuencia proteica de CD28 y un ácido nucleico que codifica una CD28 humana se describen, por ejemplo, en Harper et al. J. Immunol. (1991) 147: 1037-44. La secuencia de un ARNm humano que codifica CD28 también se describe en el n.º de acceso al NCBI NM_006139, última actualización de 19 de abril de 2009, por ejemplo. La secuencia proteica completa de una CD28 humana también se describe en el n.º de acceso al NCBI NP_006130, última actualización del 19 de abril de 2009, por ejemplo.

CD28 transmite una señal que sinergiza con la señal del receptor de células T (TCR) para promover la activación de células T vírgenes (Lanzavecchia et al. (1999) Cell 96: 1-4). La señalización de CD28 regula el umbral para la activación de células T y reduce significativamente la cantidad de acoplamientos de TCR necesarios para una activación eficaz de las células T (Viola et al. (1996) Science 273: 104-6). La co-estimulación de CD28 provoca proliferación potenciada de células T, la producción de múltiples citoquinas y receptores de citoquinas, expresión aumentada de proteínas implicadas en la progresión del ciclo celular, el sostenimiento de la supervivencia de células T, y la expresión sostenida del ligando de CD40 (CD40L) en células T (Sharpe et al. Fundamental Immunology, W.E. Paul Ed. quinta edición, página 396).

Las señales de CD28 tienen un papel crítico en la regulación de la diferenciación de células CD4 y CD8. CD28 también optimiza las respuestas de células T previamente activadas, promoviendo la producción de IL-2 y la supervivencia de células T. La producción de IL-4 por células T vírgenes es muy dependiente de la co-estimulación de B7-1/B7-2. La interrupción de la ruta CD28/B7 durante la activación de células T vírgenes altera la proliferación y diferenciación de células T, mientras que la interrupción de la ruta CD28/B7 en células T previamente activadas disminuye la expansión de células T pero no la producción de citoquinas efectoras (Sharpe et al. Fundamental Immunology, W.E. Paul Ed. quinta edición, páginas 393-404).

Las respuestas de anticuerpos dependientes de células T auxiliares usan la ruta B7-CD28 para proporcionar señales co-estimuladoras esenciales para interacciones de células T/células B afines necesarias para el cambio de clase de inmunoglobulina y la formación del centro germinal. En ratones CD28 knock-out, las células B potencialmente reactivas se acumulan dentro de los folículos linfoides después de estimulación antigénica, pero no son capaces de proliferar o experimentar mutación somática (Ferguson et al. (1996) J. Immunol. 156: 4576-4581).

B7-1 y B7-2 también son ligandos para un segundo receptor de mayor afinidad, CTLA4 (CD152), que está presente sobre la superficie de células T activadas. La co-estimulación de B7-1/B7-2 de señales inhibitorias sucede cuando B7-1/B7-2 se une a CTLA-4 (Brunet et al. (1987) Nature 328: 267-270, Linsley et al. (1991) J. Exp. Med. 174: 561-569). El resultado de una respuesta inmunitaria implica un equilibrio entre la activación de células T mediada por CD28 y la inhibición de células T mediada por CTLA-4.

- La inhibición de la activación de células T mediada por CD28 podría inhibir respuestas indeseadas de células T que suceden durante autoinmunidad, rechazo de trasplantes, o respuestas alérgicas. Por ejemplo, La inhibición de la activación de células T mediada por CD28 podría retardar el rechazo de injerto, impedir el rechazo agudo de aloinjerto, inducir tolerancia específica de donante, y prevenir el desarrollo e interrupción de la progresión de rechazo crónico de aloinjerto, así como prevenir la enfermedad de injerto contra hospedador (GVH), es decir, cuando las células T trasplantadas crean una intensa respuesta inmunitaria contra aloantígenos del tejido hospedador (Salama et al. (2001) J. Clin. Invest. 108: 943-48). No solamente la inhibición de la activación de células T mediada por CD28 amortigua la respuesta inmunitaria a través de la anulación de la señalización de activación a través de CD28, no debería impactar sobre la interacción de CD86 y CD80 con CTLA-4, conservando de ese modo la inhibición mediada por CTLA-4 de la respuesta de células T. Por tanto, la inhibición de la activación de células T mediada por CD28 podría usarse para prevenir la inducción de autoinmunidad y moderar la progresión y/o gravedad de enfermedades autoinmunitarias establecidas, incluyendo modelos de artritis inducida por colágeno, tiroiditis autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria, miastenia grave y lupus (Saloman et al. (2001) Ann. Rev. Immunol. 19: 225-252).
- El documento US 2008/095774 A1 describe una construcción de Fv monocatenario (scFv) procedente de una línea celular de hibridoma que expresa un anticuerpo monoclonal anti-CD28 murino, así como ensayos conocidos en la técnica para determinar si un agente dado bloquea la señalización mediada por CD28. Vanhove et al. describen un fragmento scFv monovalente de un anticuerpo monoclonal específico para CD28 que inhibe la interacción B7-CD28 (Vanhove et al., 2003, Blood, 102(2): 564-570).
- Guillonnet et al. describen anticuerpos monoclonales anti-CD28 que inhiben la interacción de CD28-B7 mientras que se conserva la señalización de CTLA4 (Guillonnet et al., 2007, Journal of Immunology, 179(12):8164-8171).
- El documento US 2008/038273 describe el anticuerpo monoclonal procedente de hibridoma, CD28.3 y fragmentos del mismo, tales como fragmentos Fv monovalentes, Fab o scFv.
- El documento WO 2008/071447 describe nanocuerpos VHH de camélido anti-CD28 que se prepararon inmunizando llamas con CD28 y construyendo una biblioteca de presentación en fagos de secuencias VHH preparadas a partir de células mononucleares de sangre periférica obtenidas de las llamas inmunizadas.
- El documento US 2002/006403 describe un anticuerpo anti-CD28 que modula al receptor de CD28 e inhibe una respuesta inmunitaria, tal como la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD). Jang et al. describen un anticuerpo anti-CD28 que suprime la proliferación de linfocitos T (Jang et al., 2008, Translation, 85(7):1051-1055).
- Holt et al., Arbabi et al. y Muyldermans proporcionan una descripción general de anticuerpos VHH de camélido (Holt et al, 2003, Trends in Biotechnology, 21(11): 484-490; Arbabi et al., 1997, Febs letters, 414(3):521-526; Muyldermans, 2001, Reviews in Molecular Biotechnology, 74(4): 277-302).
- Lo que se necesita es un modo para inhibir la activación de células T mediada por CD28, sin estimulación de las rutas de señalización de CD28. La descripción expuesta en este documento cumple y aborda esta necesidad.

Sumario

- La presente invención se refiere a un anticuerpo de un dominio variable de inmunoglobulina simple que se une a CD28 SEQ ID NO: que comprende la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 636, la secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 637 y la secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 638. Por tanto, los anticuerpos de dominio de la invención son anticuerpos de dominio variable de inmunoglobulina simple que comprenden un único dominio variable de inmunoglobulina que se une a CD28. Los anticuerpos de dominio (dAb) se unen de forma monovalente a CD28. A causa de la clara importancia de CD28 la regulación de la respuesta de células T y la producción de anticuerpos, la interacción CD28/B7 (CD80 y CD86) y las rutas presentan importantes dianas para el desarrollo de enfoques terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y trastornos que implican respuestas celulares inapropiadas, tales como rechazo de trasplantes, autoinmunidad, y/o respuestas excesivas de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio que son monovalentes para la unión de CD28 pueden inhibir la actividad de CD28, amortiguando una respuesta inmunitaria, impidiendo, al mismo tiempo, posibles efectos indeseables que pueden suceder con anticuerpos con capacidad de unión divalente o multivalente de CD28. Los anticuerpos de dominio también pueden aplicarse a cualquiera de varios usos para los cuales también se usan anticuerpos divalentes convencionales, por ejemplo, imágenes *in vivo* y diagnóstico.
- Por consiguiente, los anticuerpos de dominio se unen a CD28 e impiden o inhiben la unión de CD28 a CD80, CD86 y/u otros ligandos e inhiben la señalización de CD28 por CD80 y/o CD86 en ensayos de unión a receptor. Los anticuerpos de dominio de la invención tampoco bloquean la interacción de CD28 y CD86 a CTLA4. En una realización, los anticuerpos de dominio de la invención no reaccionan de forma cruzada con CTLA4, y por tanto no se unen al motivo común en CTLA4 y CD28 que se une a CD80/86.
- En una realización, la unión del anticuerpo de dominio a CD28 no agoniza sustancialmente la actividad de CD28. En particular el dAb no agoniza la señalización de CD28 en combinación con la señalización del receptor de células T.

En otra realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD80. En otra realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD80, y no agoniza sustancialmente la señalización por CD28. En otra realización más, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD86. En otra realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD86, y no agoniza sustancialmente la señalización por CD28. El dAb también puede interferir con la unión de CD80 y/o CD86 a la secuencia MYPPPY (SEQ ID NO: 639) de CD28.

En un aspecto, el dAb no induce sustancialmente proliferación de células T en combinación con señalización del receptor de células T. En otro aspecto el dAb no induce sustancialmente la secreción de citoquinas por células T en combinación con la señalización del receptor de células T. En una realización, una citoquina es al menos una citoquina seleccionada entre el grupo que consiste en GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 IL-13, IL-15, IL-17, IL-21, IL-22, IL-24, TGF β , TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

En un aspecto, como los anticuerpos humanos evitarán la generación de una respuesta inmunitaria contra los anticuerpos cuando se administran a sujetos humanos para el tratamiento o prevención de enfermedad, el anticuerpo de dominio es un anticuerpo de dominio humano que se une de forma monovalente a CD28, y en una realización a modo de ejemplo, sin agonizar sustancialmente la actividad de CD28.

En una realización, el anticuerpo de dominio interacciona con CD28 humana con una K_d en el intervalo de 50 nM a 1 pM, inclusive, medida por resonancia de plasmón superficial. Por ejemplo, la K_d para CD28 humana puede ser de 25 nM a 20 pM, 10 nM a 20 pM, 5 nM a 20 pM, 1 nM a 20 pM, 0,5 nM a 20 pM, 0,1 nM a 20 pM, 0,1 nM a 50 pM, 75 pM a 20 pM, o incluso 50 pM a 20 pM. En una realización, la K_d para CD28 humana es aproximadamente 50 pM.

En una realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD80 a CD28 con una CI_{50} de 50 nM o menos. En una realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD86 a CD28 con una CI_{50} de 50 nM o menos. En una realización adicional, el anticuerpo de dominio tiene especificidad de unión a CD28 con una constante de velocidad K_{off} de $1 \times 10^{-3} s^{-1}$ o menos, $1 \times 10^{-4} s^{-1}$ o menos, $1 \times 10^{-5} s^{-1}$ o menos, o $1 \times 10^{-6} s^{-1}$ o menos, determinada por resonancia de plasmón superficial. En una realización, el anticuerpo de dominio neutraliza CD28 en un ensayo convencional con una CI_{50} de 50 nM o menos.

El anticuerpo de dominio comprende un único dominio variable de inmunoglobulina que se une a CD28. En una realización, el anticuerpo de dominio comprende un homomultímero o heteromultímero de dos dominios variables, por ejemplo, un dominio V_H y V_L , pero uno de los dominios variables tiene la capacidad de unirse a CD28 sin la necesidad de un dominio correspondiente V_L o V_H . Es decir, el dAb se une al antígeno independientemente de los dominios adicionales V_H o V_L . Los dominios variables en estas realizaciones pueden comprender tres regiones determinantes de complementariedad (CDR). En otra realización, el anticuerpo de dominio está libre de un dominio Fc. Los límites de un dominio Fc están establecidos en Kabat et al. (1991, Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.). Como alternativa, un dominio Fc consiste en las regiones CH2 - CH3, incluyendo opcionalmente una región bisagra unida al CH2.

Generalmente, un anticuerpo de dominio puede comprender una región flanqueante universal. En este aspecto, un anticuerpo de dominio puede comprender una o más regiones flanqueantes que comprenden una secuencia de aminoácidos que es la misma que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente (FW) codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana, o la secuencia de aminoácidos de una o más de dichas regiones flanqueantes, que comprenden colectivamente hasta 5, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, o 5 diferencias de aminoácidos respecto a la secuencia de aminoácidos de dicha región flanqueante correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.

Por ejemplo, un dAb comprende secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3, y FW4 que corresponden a la FW1, FW2, FW3, y FW4 de un anticuerpo humano, por ejemplo, un anticuerpo de línea germinal humana. Ejemplo adicional, algunas o todas las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3, y FW4 del anticuerpo de dominio son las mismas que las secuencias de aminoácidos de las regiones flanqueantes correspondiente codificadas por segmentos génicos de anticuerpo de línea germinal humana. Por ejemplo, FW2 puede ser idéntica a la FW2 de un anticuerpo humano. En otra realización, las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3, y FW4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos respecto a las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por dicho segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana. En un ejemplo adicional, el segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana puede seleccionarse entre el grupo que consiste en DP47, DP45, DP48, y DPK9. En otro ejemplo, la región flanqueante universal comprende una región flanqueante VH seleccionada entre el grupo que consiste en DP47, DP45, y DP38, y/o la región flanqueante VL es DPK9.

En un aspecto, se da formato a un anticuerpo de dominio de la invención para aumentar su semi-vida *in vivo*. En particular, el anticuerpo de dominio tiene una semi-vida aumentada *in vivo* t- α o t- β respecto al mismo anticuerpo de dominio sin formato.

En una realización, la semi-vida t α de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en un 10 % o más en comparación con una proteína no modificada ensayada en condiciones por lo demás idénticas. En otra

realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en un 50 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en 2X o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X, 50X, o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en 100X, 200X, 300X, 400X, 500X, o más.

En otra realización, el anticuerpo de dominio tiene una semi-vida t_{α} de 0,25 hasta 6 horas, inclusive. En otra realización, la semi-vida t_{α} está en el intervalo de 30 minutos a 12 horas inclusive. En otra realización la semi-vida t_{α} del anticuerpo de dominio está en el intervalo de 1 a 6 horas.

En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio está aumentada en un 10 % o más en comparación con una proteína no modificada ensayada en condiciones por lo demás idénticas. En otra realización, la semi-vida t_{β} de anticuerpo de dominio está aumentada en un 50 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio está aumentada en 2X o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X, o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio está aumentada en 50X o más.

En otra realización, el anticuerpo de dominio tiene una semi-vida t_{β} de 1 hora a 744 horas, inclusive. En otra realización, la semi-vida t_{β} está en el intervalo de 12 a 48 horas inclusive. En otra realización, la semi-vida t_{β} está en el intervalo de 12 a 26 horas, inclusive. En otra realización más, la semi-vida t_{β} es de aproximadamente 336 horas.

Además de, o alternativamente a los criterios anteriores, se proporciona una composición que contiene anticuerpo de dominio que comprende un ligando que tiene un valor AUC (área bajo la curva) en el intervalo de 1 mg·min/ml o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200, o 300 mg·min/ml. Además, o alternativamente, un ligando o composición tiene una AUC en el intervalo de hasta 600 mg·min/ml. En una realización, el límite superior del intervalo es 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75, o 50 mg·min/ml. De forma ventajosa, un ligando tendrá una AUC en el intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en lo siguiente: 15 a 150 mg·min/ml, 15 a 100 mg·min/ml, 15 a 75 mg·min/ml, y 15 to 50 mg·min/ml.

En una realización de dar formato, los anticuerpos de dominio de la invención pueden unirse a albúmina sérica humana (HSA), que también tiene el efecto de aumentar la semi-vida *in vivo* de la molécula. Las secuencias que codifican albúmina sérica humana pueden obtenerse por PCR usando cebadores derivados de la secuencia de ADNc disponible en el n.º de acceso a GenBank NM000477. Dichas secuencias codificantes pueden fusionarse a la secuencia codificante para un anticuerpo de dominio de la invención, y la fusión puede expresarse por un experto en la materia. En una realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio unido a HSA está aumentada en un 10 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio unido a HSA está en el intervalo de 0,25 horas a 6 horas. En otra realización, la semi-vida t_{β} de la composición de anticuerpo de dominio unido a HSA está aumentada en un 10 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} de la composición de anticuerpo de dominio unido a HSA está en el intervalo de 12 a 48 horas.

En otra realización, dar formato comprende PEGilación del dAb. En una realización, el PEG se une covalentemente. En otra realización el PEG se une al anticuerpo de dominio en un resto de cisteína o lisina. En otra realización más, el anticuerpo de dominio unido a PEG tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 24 kD. En otra realización más, el tamaño total de PEG es de 20 a 60 kD, inclusive. En otra realización más, el anticuerpo de dominio unido a PEG tiene un tamaño hidrodinámico de al menos 200 kD.

En otra realización, el anticuerpo de dominio unido a PEG tiene una semi-vida aumentada *in vivo* respecto a la misma composición polipeptídica que carece de polietilenglicol unido. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en un 10 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en un 50 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en 2X o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X, 50X, o más. En otra realización, la semi-vida t_{α} de la composición de anticuerpo de dominio está aumentada en 100X, 200X, 300X, 400X, 500X, o más.

En otra realización, el anticuerpo de dominio unido a PEG tiene una semi-vida t_{α} de 0,25 a 6 horas, inclusive. En otra realización la semi-vida t_{α} está en el intervalo de 30 minutos a 12 horas, inclusive. En otra realización, la semi-vida t_{α} del anticuerpo de dominio está en el intervalo de 1 a 6 horas.

En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio unido a PEG está aumentada en un 10 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio unido a PEG está aumentada en un 50 % o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio unido a PEG está aumentada en 2X o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio unido a PEG está aumentada en 5X o más, por ejemplo, 10X, 15X, 20X, 25X, 30X, 40X, 50X, o más. En otra realización, la semi-vida t_{β} del anticuerpo de dominio unido a PEG está aumentada en 50X o más.

En otra realización, el anticuerpo de dominio unido a PEG tiene una semi-vida $t_{1/2}$ de 1 a 170 horas, inclusive. En otra realización, la semi-vida $t_{1/2}$ está en el intervalo de 12 a 48 horas, inclusive. En otra realización, la semi-vida $t_{1/2}$ está en el intervalo de 12 a 26 horas, inclusive.

- 5 En otra realización, el anticuerpo de dominio unido a PEG tiene un valor de AUC (área bajo la curva) en el intervalo de 1 mg·min/ml o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200, o 300 mg·min/ml. Además, o alternativamente, un ligando o composición tiene una AUC en el intervalo de hasta aproximadamente 600 mg·min/ml. En una realización, el límite superior del intervalo es de aproximadamente 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75, o 50 mg·min/ml. De forma ventajosa, un ligando tendrá una AUC en el intervalo
10 seleccionado entre el grupo que consiste en lo siguiente. De aproximadamente 15 a 150 mg·min/ml, de aproximadamente 15 a 100 mg·min/ml, de aproximadamente 15 a 75 mg·min/ml, y de aproximadamente 15 a 50 mg·min/ml.

- 15 El anticuerpo de dominio comprende aminoácidos que tienen la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 543 y SEQ ID NO: 545.

- 20 En otro aspecto más, se proporciona un anticuerpo de dominio que tiene una secuencia de aminoácidos al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntica a una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 543 y SEQ ID NO: 545, uniéndose dicho polipéptido de manera específica y monovalente a CD28. En otra realización, un anticuerpo de dominio difiere de la secuencia de aminoácidos seleccionada en no más de 25 posiciones de aminoácidos y tiene una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a la secuencia seleccionada. En una realización, el anticuerpo de dominio difiere de la secuencia de
25 aminoácidos en 25 o menos posiciones de aminoácidos, 20 o menos posiciones de aminoácidos, 15 o menos posiciones de aminoácidos, 10 o menos posiciones de aminoácidos, 5 o menos posiciones de aminoácidos, 2 o menos posiciones de aminoácidos o tan pocas como una posición de aminoácido. En una realización adicional, el anticuerpo de dominio es al menos un 80 % idéntico, al menos un 85 % idéntico, al menos un 90 % idéntico, al menos un 95 % idéntico y hasta e incluyendo un 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idéntico.

- 30 El dAb comprende una CDR1 que tiene una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 636; una CDR2 que tiene una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 637; y una CDR3 que tiene una secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 638.

- 35 En otro aspecto más, un dAb comprende la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 543 y SEQ ID NO: 545. En una realización, un dAb comprende una secuencia de aminoácidos que difiere respecto de la SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 543 y SEQ ID NO: 545 en no más de 25 aminoácidos.

- 40 El dAb puede inhibir la unión de CD28 a CD80 y7 CD86 con una CI_{50} de aproximadamente 100 nM, de aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 1 nM, de aproximadamente 500 pM, de aproximadamente 100 pM, de aproximadamente 50 pM, de aproximadamente 10 pM, de aproximadamente 5 pM, o de aproximadamente 1 pM. Por ejemplo, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD80 con una CI_{50} en el intervalo de 1 pM a 1,5 mM, inclusive; CI_{50} para la inhibición de la unión de CD28 a CD80. La CI_{50} puede estar en el intervalo de 1 pM a 1 mM, de 1 pM a 900 nM, de 1 pM a 800 nM, de 1 pM a 700 nM, de 1 pM a 600 nM, de 1 pM a 500 nM, de 1 pM a 400 nM, de 1 pM a 300 nM, de 1 pM a 200 nM, de 1 pM a 100 nM, de 1 pM a 50 nM, de 1 pM a 10 nM, de 1 pM a 1 nM, de 1 pM a 500 pM, de 1 pM a 100 pM, de 1 pM a 50 pM, de 1 pM a 10 pM, o de 1 pM a 5 pM. Intervalos aceptables adicionales incluyen, por ejemplo, de 50 pM a 1 mM, de 100 pM a 500 nM, de 125 pM a 250 nM, de 150 pM a 200
45 nM, de 150 pM a 100 nM, y de 200 pM a 50 nM.

- 50 En otra realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD86 con una CI_{50} en el intervalo de 1 pM a 1,5 mM, inclusive; CI_{50} para la inhibición de la unión de CD28 a CD86. La CI_{50} puede estar en el intervalo de 1 pM a 1 mM, de 1 pM a 900 nM, de 1 pM a 800 nM, de 1 pM a 700 nM, de 1 pM a 600 nM, de 1 pM a 500 nM, de 1 pM a 400 nM, de 1 pM a 300 nM, de 1 pM a 200 nM, de 1 pM a 100 nM, de 1 pM a 50 nM, de 1 pM a 10 nM, de 1 pM a 1 nM, de 1 pM a 500 pM, de 1 pM a 100 pM, de 1 pM a 50 pM, de 1 pM a 10 pM, o de 1 pM a 5 pM. Intervalos aceptables adicionales incluyen, por ejemplo, de 50 pM a 1 mM, de 100 pM a 500 nM, de 125 pM a 250 nM, de 150 pM a 200 nM, de 150 pM a 100 nM, y de 200 pM a 50 nM.

- 60 Los anticuerpos de dominio pueden usarse para antagonizar la unión de CD80 a CD28 en un individuo por administración del anticuerpo de dominio descrito en este documento al individuo, donde el anticuerpo de dominio antagoniza la unión de CD80 a CD28 en el individuo. Antagonizar la unión de CD86 a CD28 en un individuo comprende administrar el anticuerpo de dominio descrito en este documento al individuo, donde el anticuerpo de dominio antagoniza la unión de CD86 a CD28 en el individuo. Antagonizar una actividad de CD28 en un individuo
65 comprende administrar el anticuerpo de dominio descrito en este documento al individuo, donde el anticuerpo de dominio antagoniza una actividad de CD28. Los anticuerpos de dominio encuentran uso en un método para tratar o

prevenir una enfermedad o trastorno mediado por CD80 en un individuo que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al individuo una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un anticuerpo de dominio que se une a CD28. Por consiguiente, la presente invención se refiere al anticuerpo de dominio o un ligando específico dual (como se describe a continuación) para su uso en el tratamiento de un paciente, donde el paciente tiene o está en riesgo de tener una enfermedad inmunitaria. En una realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno autoinmunitario. En otra realización, la enfermedad o trastorno está relacionada con injerto.

La presente invención se refiere también a un ligando específico dual que comprende el anticuerpo de dominio y un único dominio variable que tiene una actividad de unión a un antígeno diferente a CD28. La unión del único dominio variable al segundo antígeno actúa aumentando la semi-vida del ligando *in vivo*.

En una realización, el ligando específico dual es una inmunoglobulina IgG de cuatro cadenas. La IgG de cuatro cadenas puede comprender dos ligandos específicos duales, siendo dichos ligandos específicos duales diferentes en sus dominios variables.

En general, los anticuerpos de dominio pueden ser dominios V_{HH} de camélido. En esta realización del ligando específico dual, el único dominio variable de inmunoglobulina puede ser un dominio variable de cadena pesada. En otra realización del ligando específico dual, el único dominio variable de inmunoglobulina es un dominio variable de cadena ligera. En una realización del ligando específico dual, el ligando se proporciona como una inmunoglobulina IgG que comprende cuatro dominios variables simples de cadena pesada o cuatro dominios variables simples de cadena ligera. La cadena pesada puede comprender dominios V_{HH} de camélido. En una realización adicional del ligando específico dual, el primer y segundo dominios se unen independientemente, de modo que el ligando específico dual pueda unirse simultáneamente tanto al primero como al segundo antígeno. En una realización del ligando específico dual, el anticuerpo de dominio tiene una constante de disociación (K_d) de 1×10^{-8} M o menos para CD28 humana, y una constante de velocidad K_{off} de 1×10^{-3} s⁻¹ o menos, determinada por resonancia de plasmón superficial.

En una realización del ligando específico dual, el dominio variable simple es específico para albumina sérica (SA) y tiene una constante de disociación (K_d) de 1 nM a 500 μ M por SA, determinada por resonancia de plasmón superficial. En una realización adicional, el dominio variable simple se une a SA en un ensayo convencional de unión a ligando con una CI_{50} de 1 nM a 500 μ M. El dominio variable simple puede ser específico para SA, y comprende la secuencia de aminoácidos de MSA-16 o una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a la misma. Como alternativa, el dominio variable simple puede ser específico para SA, y comprende la secuencia de aminoácidos de MSA-26 o una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a la misma.

En una realización adicional, el anticuerpo de dominio puede comprender un sitio de unión para un ligando genérico. En una realización, el sitio de unión a ligando genérico se selecciona entre el grupo que consiste en sitios de unión a proteína A, proteína L y proteína G.

En líneas generales, el anticuerpo de dominio del ligando específico dual puede comprender una región flanqueante universal. El anticuerpo de dominio también puede comprender una región flanqueante V_H seleccionada entre el grupo que consiste en DP47, DP45 y DP38; o una región flanqueante V_L es DPK9. El anticuerpo de dominio puede comprender una o más regiones flanqueantes que comprenden una secuencia de aminoácidos que es igual que la secuencia de aminoácidos de una región flanqueante correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana, o la secuencia de aminoácidos de una o más de dichas regiones flanqueantes comprende colectivamente hasta 5 diferencias de aminoácidos respecto a la secuencia de aminoácidos de dicha región flanqueante correspondiente codificada por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.

En líneas generales, las secuencias de aminoácidos de FW 1, FW2, FW3, y FW4 del anticuerpo de dominio pueden ser iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por un segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FW 1, FW2, FW3, y FW4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos respecto a las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por dicho segmento génico de anticuerpo de línea germinal humana.

En líneas generales, las secuencias de aminoácidos de dicho FW 1, FW2, y FW3 del anticuerpo de dominio pueden ser iguales que las secuencias de aminoácidos de regiones flanqueantes correspondientes codificadas por segmentos génicos de anticuerpo de línea germinal humana. Los segmentos génicos de anticuerpo de línea germinal humana pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en DP47, DP45, DP48, y DPK9.

El ligando específico dual puede producirse mediante un método que comprende las etapas de: seleccionar un primer dominio variable por su capacidad de unirse a CD28; seleccionar un segundo dominio variable por su capacidad de unirse a una proteína que aumenta la semi-vida del ligando *in vivo*; combinar los dominios variables; y seleccionar el ligando específico dual por su capacidad de unirse a CD28 y dicha proteína. En una realización, el anticuerpo de dominio se selecciona por la unión a CD28 en ausencia de un dominio variable complementario.

La presente invención se refiere también a un ácido nucleico que codifica el ligando específico dual descrito en este documento. El ácido nucleico puede comprender la secuencia de ácido nucleico de MSA-16 o una secuencia que es al menos un 80 % idéntica a la misma, o como alternativa puede comprender, la secuencia de ácido nucleico de MSA-26 o una secuencia que es al menos un 70 % idéntica a la misma. El ácido nucleico puede incorporarse en un vector, que puede incorporarse en una célula hospedadora.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el ligando específico dual como se describe en este documento y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El ligando específico dual puede comprender un primer y segundo dominio variables simples de cadena pesada, o un primer y segundo dominio variables simples de cadena ligera, donde el primer dominio variable es el anticuerpo de dominio y el segundo dominio variable tiene especificidad de unión por un antígeno diferente a CD28. En un aspecto, el segundo dominio variable contribuye a y/o potencia la estabilidad de un anticuerpo de dominio. A modo de ejemplo, el segundo dominio variable tiene especificidad de unión a albumina sérica.

El antígeno diferente a CD28 puede ser un antígeno superficial de célula presentadora de antígeno o un antígeno superficial de célula T. El antígeno superficial de célula presentadora de antígeno puede seleccionarse entre uno del grupo que consiste en antígenos superficiales de células dendríticas, antígenos superficiales de macrófagos activados, antígenos superficiales de células B activadas, antígenos superficiales de una ruta de señales co-estimuladoras, y antígenos MHC. En una realización, el antígeno MHC es un antígeno MHC clase II, y el antígeno de clase II puede ser la cadena alfa y/o beta.

El antígeno superficial de célula presentadora de antígeno o un antígeno superficial de célula T puede seleccionarse entre el grupo que consiste en CD40, CD40L, molécula co-estimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, CD3, CD70, ligando de molécula co-estimuladora inducible (ICOSL), OX40L, CD80, CD86, HVEM (mediador de entrada de herpesvirus), y LIGHT, incluyendo uno de CD40L, molécula co-estimuladora inducible (ICOS), CD27, CD30, OX40, CD45, CD69, o CD3. Un antígeno superficial a modo de ejemplo es un antígeno superficial del gen B7 tal como CD86 o CD80.

En otra realización, el antígeno diferente a CD28 es una citoquina. En realizaciones particulares, la citoquina puede ser GM-CSF, IL-1a, IL-1 p, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11 IL-12 IL-13, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-28, IL-33, LIF, TGF β , TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- γ .

Los anticuerpos de dominio de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes o terapias adicionales inmunosupresoras/inmunomoduladoras y/o antiinflamatorias, tales como un inhibidor de calcineurina, ciclosporina, citoxano, prednisona, azatioprina, metotrexato, corticosteroides, fármacos antiinflamatorios no esteroideos/inhibidores de Cox-2, hidroxidloroquina, sulfasalazopirina, sales de oro, etanercept, infliximab, anakinra, mizoribina, ácido micofenólico, micofenolato mofetil, interferón beta-1a, interferón beta-1b, acetato de glatiramer, clorhidrato de mitoxantrona, y/u otros agentes biológicos como anti-TNF. Los anticuerpos de dominio también pueden administrarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes para regular una respuesta inmunitaria: CTLA4, gp39 soluble (también conocido como ligando de CD40 (CD40L), CD154, T-BAM, TRAP), CD29 soluble, CD40 soluble, CD80 soluble, CD86 soluble, CD56 soluble, Thy-1 soluble, CD3 soluble, TCR soluble, VLA-4 soluble, VCAM-1 soluble, LECAM-1 soluble, ELAM-1 soluble, CD44 soluble, anticuerpos reactivos con gp39, anticuerpos reactivos con CD40, anticuerpos reactivos con B7, anticuerpos reactivos con CD28, anticuerpos reactivos con LFA-1, anticuerpos reactivos con LFA-2, anticuerpos reactivos con IL-2, anticuerpos reactivos con IL-12, anticuerpos reactivos con IFN-gamma, anticuerpos reactivos con CD2, anticuerpos reactivos con CD48, anticuerpos reactivos con cualquier ICAM (por ejemplo, ICAM-2), anticuerpos reactivos con CTLA4, anticuerpos reactivos con Thy-1, anticuerpos reactivos con CD56, anticuerpos reactivos con CD3, anticuerpos reactivos con CD29, anticuerpos reactivos con TCR, anticuerpos reactivos con VLA-4, anticuerpos reactivos con VCAM-1, anticuerpos reactivos con LECAM-1, anticuerpos reactivos con ELAM-1, anticuerpos reactivos con CD44, anticuerpos monoclonales contra receptores de leucocitos, por ejemplo, MHC, CD2, CD3, CD4, CD11a/CD18, CD7, CD25, CD 27, B7, CD40, CD45, CD58, CD 137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB o sus ligandos. La determinación de la combinación y dosificaciones óptimas puede determinarse y optimizarse usando métodos bien conocidos en la técnica.

Cuando se administran anticuerpos de dominio de la invención "en combinación con" otro agente o terapia inmunosupresora/inmunomoduladora o antiinflamatoria, por ejemplo, como se ha especificado anteriormente, la administración puede hacerse de forma concomitante o en secuencia. Cuando los dAb se administran de forma concomitante con otro agente, tal como un agente especificado anteriormente, el dAb y el agente pueden administrarse en la misma composición farmacéutica.

El anticuerpo de dominio puede usarse para el tratamiento de un paciente, donde el paciente está en necesidad de un anticuerpo de dominio de unión a CD28. En una realización, el paciente está afectado con una enfermedad inmunitaria.

En un aspecto, la enfermedad inmunitaria es una enfermedad autoinmunitaria. Una enfermedad autoinmunitaria

incluye, aunque sin limitación, enfermedad de Addison, alergia, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedades autoinmunitarias del oído, enfermedades autoinmunitarias del ojo, gastritis atrófica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, parotitis autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, cirrosis biliar primaria, angeítis linfocítica benigna, EPOC, colitis, cardiopatía coronaria, enfermedad de Crohn, diabetes (tipo I), depresión, diabetes, incluyendo diabetes de tipo I y/o tipo II, epididimitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), respuesta inmunitaria a productos farmacéuticos recombinantes, por ejemplo, factor VII en hemofilia, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, infertilidad masculina, enfermedad mixta del

tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, oncología, osteoartritis, dolor, mixedema primario, pénfigo, anemia perniciosa, poliomiositis, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reactiva, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, espondiloartropatías, oftalmia simpática, linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma angiocéntrico de células T testicular, tiroiditis, rechazo de trasplantes, colitis ulcerante, uveítis autoinmunitaria, y vasculitis. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, aunque sin limitación, afecciones en que el tejido afectado es la diana principal, y en algunos casos, la diana secundaria. Dichas afecciones incluyen, aunque sin limitación, SIDA, alergia atópica, asma bronquial, eczema, lepra, esquizofrenia, depresión heredada, trasplante de tejidos y órganos, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, apoplejía, autismo, epilepsia, fenómeno de Arthus, anafilaxis, y adicción al alcohol y drogas.

En otro aspecto, la enfermedad inmunitaria es una enfermedad relacionada con injerto, tal como rechazo de aloinjerto, rechazo de xenoinjerto, enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD), rechazo agudo de trasplante, y rechazo crónico de trasplante.

El dAb puede tener al menos tres características seleccionadas entre el grupo que consiste en:

- a) impide la unión de CD80 y CD86 a CD28,
- b) no agoniza la señalización de CD28 en combinación con la señalización del receptor de células T,
- c) tiene una Kd de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 1 pM para la unión a CD28,
- d) tiene una semi-vida t_{α} de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 12 horas,
- e) tiene una semi-vida t_{β} de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 336 horas, y
- f) se une a una secuencia MYPPPY.

La presente invención se refiere adicionalmente a un ácido nucleico que codifica los dAb de la invención.

Antagonizar CD28 comprende administrar una cantidad eficaz del dAb descrito en este documento a un individuo. Antagonizar la unión de CD28 comprende administrar una cantidad eficaz del dAb descrito en este documento a un individuo, donde el dAb antagoniza la unión de CD28 a CD80 y/o CD86 en el individuo.

El dAb puede usarse en un método para tratar, aliviar, o prevenir un síntoma de una enfermedad inmunitaria, tal como una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad relacionada con injerto, que comprende administrar una cantidad eficaz del dAb descrito en este documento a un individuo que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad inmunitaria.

La presente invención se refiere al dAb para su uso en un método para tratar a un paciente, donde el paciente tiene o está en riesgo de tener una enfermedad inmunitaria.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del dAb de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de los dibujos

La FIG.1, que comprende las FIG. 1A y 1B, es una serie de imágenes que representan que anticuerpos de dominio anti-CD28 humana expuestos en este documento no muestran actividad agonista. La FIG. 1A ilustra que concentraciones crecientes de diversos dAb no activan CD28, mientras que un control de anticuerpo anti-CD3 (OKT3), añadido a PBMC, mostraba activación de CD28. Se añadieron anticuerpos de dominio (dAb) y anticuerpos a una placa de 96 pocillos que estaba sembrada con PBMC aisladas de sangre completa de donantes normales. La FIG. 1B ilustra los dAb, anti-CD28 (9.3), anti-CD3 (OKT3), o control de isotipo fijados a una placa de fondo redondo de 96 pocillos no mostraban actividad agonista en PBMC añadidas a los pocillos.

La FIG. 2 es un gráfico que representa que los anticuerpos de dominio anti-CD28 humana no muestran actividad co-agonista cuando se añaden a placas de fondo plano de 96 pocillos recubiertas con anti-CD3 (G19-4, 10 μ g/ml en PBS). Cada dAb se añadió al pocillo a una concentración final de 30 μ g/ml junto con células T purificadas. Como control positivo, se añadió anti-CD28 (mAb 9.3), a una concentración final de 1 μ g/ml, en lugar del dAb.

La FIG. 3 es un gráfico que representa la inhibición *in vivo* de la proliferación de células T por un anticuerpo de

dominio expuesto en este documento.

La FIG. 4, que comprende las FIG. 4A y 4B, es una serie de imágenes que representan los resultados de un estudio de ocupación de receptor de nueve días, usando dAb 1m-74-15-40L. La FIG. 4A ilustra la ocupación del receptor con dosificación intraperitoneal del dAb. La FIG. 4B ilustra la ocupación del receptor con dosificación subcutánea del dAb.

La FIG. 5 representa la concentración plasmática de los dAb 1h-99-2P40-ramificado y 1h-99-2P40-lineal en el tiempo en un estudio de mono Cynomolgus.

La FIG. 6 muestra ELISA de la unión a placas recubiertas con quimera CD28/Fc humana recombinante y control Fc de clones de anticuerpo de dominio que presentan fagos monoclonales.

La FIG. 7 muestra ELISA de anticuerpos de dominio monoclonales solubles que se unen a placas recubiertas con quimera CD28/Fc humana recombinante y control Fc.

La FIG. 8 muestra trazas BIAcore de clones dAb que se unen a chip CM5 recubierto con 12500 unidades de CD28-Fc.

La FIG. 9A y FIG. 9B muestran la capacidad de clones de anticuerpo de dominio de inhibir la actividad de CD28 en ensayos *in vitro* basados en células duplicados. En los ensayos, se estimularon células T CD4 positivas humanas con células CHO transfectadas con anti-CD3 más que expresaban CD80 o CD86.

La FIG. 10 muestra que anticuerpos de dominio anti-CD28 carecen de actividad agonista. En la FIG. 10A, se expusieron PBMC al anticuerpo de dominio anti-CD28 239-891-D70C o el anticuerpo mitogénico anti-CD28 5.11A1. Se midió la proliferación celular por incorporación de ³[H]-timidina en el día 3, como se muestra en la FIG. 10A, y se midió la producción de IL-2, como se muestra en la FIG. 10B.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple que se une a CD28 que comprende la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 636, la secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 637 y la secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 638. Por tanto, los anticuerpos de dominio de la invención son anticuerpos de dominio variable de inmunoglobulina simple que comprenden un dominio variable de inmunoglobulina simple que se une a CD28. Los anticuerpos de dominio antagonizan la actividad de CD28. Los anticuerpos de dominio pueden unirse a polímeros para mejorar las propiedades farmacocinéticas, tales como estabilidad y semi-vida. Se describen en este documento composiciones y métodos para la unión de moléculas poliméricas (por ejemplo, polietilenglicol; PEG) a proteínas para modular las propiedades farmacocinéticas de las proteínas modificadas. Por ejemplo, la modificación con PEG de proteínas ha demostrado alterar la semi-vida en circulación *in vivo*, la antigenicidad, la solubilidad, y la resistencia a proteólisis de la proteína (Abuchowski et al. (1977) J. Biol. Chem., 252: 3578; Nucci et al. (1991) Adv. Drug Delivery Reviews 6: 133; Francis et al., Pharmaceutical Biotechnology Vol. 3 (Borchardt, R. T. ed.); y Stability of Protein Pharmaceuticals: in vivo Pathways of Degradation and Strategies for Protein Stabilization 1991 pág. 235-263, Plenum, NY).

1. Definiciones y acrónimos

1.1. Definiciones

De acuerdo con esta descripción detallada, se aplican las siguientes abreviaturas y definiciones. Debe apreciarse que como se usa en este documento, las formas singulares "un", "una", y "el", "la" incluyen referentes plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, una referencia a "un anticuerpo" incluye una pluralidad de dichos anticuerpos y una referencia a "la dosificación" incluye referencia a una o más dosificaciones y equivalentes de las mismas conocidas para los expertos en la materia, y etc.

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usando en este documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia. Salvo que se indique de otro modo, todos los intervalos descritos en este documento incluyen los puntos finales específicos. A continuación se proporcionan los siguientes términos.

Como se usa en este documento, el término "humano" cuando se aplica a un anticuerpo de dominio o a un dominio variable de inmunoglobulina significa que el polipéptido tiene una secuencia derivada de una inmunoglobulina humana. Una secuencia se "deriva de" una secuencia codificante de inmunoglobulina humana cuando la secuencia se: a) aísla de un individuo humano o de células o una línea celular de un individuo humano; b) aísla de una biblioteca de secuencias génicas de anticuerpo humano clonadas (o una biblioteca de secuencias de dominio V de anticuerpo humano); o c) cuando se usó una secuencia génica de anticuerpo humano clonado (o una secuencia de región V humana clonada (incluyendo, por ejemplo, un segmento génico V de línea germinal)) para generar una o

más secuencias diversificadas que después se seleccionaron para la unión a un antígeno diana deseado.

Como mínimo, un anticuerpo de dominio humano tiene al menos un 70 % de identidad, al menos un 75 % de identidad, al menos un 80 % de identidad, al menos un 85 % de identidad de aminoácidos (incluyendo, por ejemplo, un 87 %, 90 %, 93 %, 95 %, 97 %, 99 %, o mayor identidad) con una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina humana de origen natural, por ejemplo, una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina humana de origen natural descrita en Kabat ("Sequences of Proteins of Immunological Interest", US Department of Health and Human Services 1991).

Como se usa en este documento, el término "dominio" se refiere a una estructura proteica plegada que retiene su estructura terciaria independientemente del resto de la proteína. En líneas generales, los dominios son responsables de propiedades funcionales concretas de las proteínas, y en muchos casos pueden añadirse, eliminarse, o transferirse a otras proteínas sin pérdida de función del resto de la proteína y/o del dominio.

Por "anticuerpo de dominio" se entiende un dominio polipeptídico plegado que comprende una secuencia característica de dominios variables de inmunoglobulina y que se une específicamente a un antígeno (por ejemplo, constante de disociación de 500 nM o menos). Un "anticuerpo de dominio" por lo tanto incluye dominios variables de anticuerpo completos así como dominios variables modificados, por ejemplo en que uno o más bucles se han remplazado por secuencias que no son características de dominios variables de anticuerpo, o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o comprenden extensiones N o C terminales, así como fragmentos plegados de dominios variables que retienen una constante de disociación de 500 nM o menos (por ejemplo, 450 nM o menos, 400 nM o menos, 350 nM o menos, 300 nM o menos, 250 nM o menos, 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos) y la especificidad de antígeno diana del dominio de longitud completa. Cuando sea necesario o en caso de cualquier duda, será aplicable la convención de numeración y límites expuestos por Kabat et al. (Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.) para dominios variables y constantes de inmunoglobulina mencionados en este documento.

Los anticuerpos de dominio de la invención comprenden un dominio variable de inmunoglobulina simple y por lo tanto se describen también como "anticuerpos de dominio variable de inmunoglobulina simple".

Un "dAb" se usa de forma intercambiable con "anticuerpo de dominio" en este documento.

Un anticuerpo de dominio se refiere a un polipéptido de inmunoglobulina de mamífero, incluyendo dAb humanos, pero también incluye de roedor (por ejemplo, como se describe en el documento WO00/29004) o V_{HH} de camélido. Los dAb de camélido son polipéptidos de dominio variable simple de anticuerpo que derivan de especies incluyendo camellos, llamas, alpacas, dromedarios y guanaco, y comprenden anticuerpos de cadena pesada desprovistos de forma natural de cadena ligera: V_{HH} . Las moléculas V_{HH} son aproximadamente 10X más pequeñas que moléculas de IgG, y como polipéptidos individuales, son muy estables, resistiendo condiciones extremas de pH y temperatura.

Los anticuerpos de camélido se describen en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.759.808; 5.800.988; 5.840.526; 5.874.541; 6.005.079; y 6.015.695. Los polipéptidos V_{HH} de camélido humanizados se muestran, por ejemplo, en el documento WO04/041862. Un experto en la materia entenderá que pueden modificarse polipéptidos de dominio variable simple de anticuerpo de camélido de origen natural de acuerdo con los contenidos del documento WO04/041862 (por ejemplo, sustituciones de aminoácido en las posiciones 45 y 103) para general polipéptidos V_{HH} de camélido humanizados. Los polipéptidos de dominio variable simple de anticuerpo también pueden ser V_{HH} tiburón nodriza. Los dAb V_{HH} tiburón nodriza se describen, por ejemplo, en Greenberg et al. (1995) Nature 374: 168-173 y publicación de Estados Unidos n.º 20050043519.

Como se usa en este documento, la expresión "secuencia característica de dominios variables de inmunoglobulina" se refiere a una secuencia de aminoácidos que es idéntica, sobre 20 o más, 25 o más, 30 o más, 35 o más, 40 o más, 45 o más, o incluso 50 o más aminoácidos contiguos, a una secuencia compuesta por una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina.

Secuencias similares o idénticas (por ejemplo, al menos aproximadamente un 70 % de identidad de secuencia) a las secuencias descritas en este documento también se incluyen en este documento. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia a nivel de aminoácidos puede ser de aproximadamente el 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o mayor. A nivel de ácido nucleico, la identidad de secuencia puede ser de aproximadamente el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o mayor. Como alternativa, existe identidad sustancial cuando los segmentos de ácido nucleico hibridan en condiciones selectivas de hibridación (por ejemplo, condiciones de hibridación de muy alta rigurosidad), con el complemento de la hebra. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en células completas, en un lisado celular, o en una forma parcialmente purificada o sustancialmente pura.

Como se usa en este documento, el término "identidad" se refiere al grado con el cual dos secuencias de nucleótidos o aminoácidos se parecen estructuralmente entre sí. Como se usa en este documento, la "similitud" de secuencia es una medida del grado al cual secuencias de aminoácidos comparten restos similares de aminoácido en posiciones

correspondientes en una alineación de las secuencias. Los aminoácidos son similares entre sí cuando sus cadenas laterales son similares. Específicamente, "similitud" abarca aminoácidos que son sustitutos conservativos entre sí. Una sustitución "conservativa" es cualquier sustitución que tenga un valor positivo en la matriz de sustitución blosum62 (Hentikoff y Hentikoff (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919). Por la afirmación "la secuencia A es n % similar a la secuencia B) se entiende que el n % de las posiciones de una alineación global óptima entre las secuencias A y B consiste en aminoácidos idénticos o sustituciones conservativas. Como se usa en este documento, dos secuencias son "similares" entre sí, o comparten un "porcentaje de identidad", cuando se alinean usando el algoritmo de Needleman-Wunsch algorithm o el algoritmo "de secuencias BLAST 2" descrito por Tatusova y Madden (1999) FEMS Microbiol Lett. 174: 247-250. Cuando se alinean secuencias de aminoácidos usando el "algoritmo de secuencias BLAST 2", la matriz blosum62 es la matriz por defecto. Pueden realizarse alineaciones globales óptimas usando los siguientes parámetros en el algoritmo de alineación de Needleman-Wunsch:

Para polipéptidos:

Matriz de sustitución: blosum62.

Función de valoración de hueco: $-A - B \cdot LG$, donde $A=11$ (la penalización por hueco), $B=1$ (la penalización por longitud de hueco) y LG es la longitud del hueco.

Para secuencias de nucleótidos:

Matriz de sustitución: 10 para apareamientos, 0 para desapareamientos.

Función de valoración de hueco: $-A - B \cdot LG$, donde $A=50$ (la penalización por hueco), $B=3$ (la penalización por longitud de hueco) y LG es la longitud del hueco.

Usando el software AlignX, un componente de Vector NTI Serie 8.0 (InforMax, Inc.), se creó la alineación usando el algoritmo Clustal W (1994) Nucleic Acid Research, 22 (22): 4673-4680. En el uso de este método, se calcula una similitud en bruto entre todos los pares de secuencias, llamada "alineación de paridades". Estos valores después se usan para calcular un "árbol de guía" o dendrograma, que indica la fase de alineación múltiple el orden en el cual alinear las secuencias para la alineación múltiple final. Habiendo calculado el dendrograma, se alinean las secuencias en grupos cada vez más grandes hasta que se incorporan las secuencias completas en la alineación final.

Como alternativa, se determinan cálculos de identidad de secuencias de aminoácidos y ácido nucleico en este documento usando el software AlignX, con los siguientes parámetros:

Uso de algoritmo FAST:	DESACTIVADO
Tamaño de K-tuple:	1
Cantidad de mejores diagonales:	5
Tamaño de ventana:	5
Penalización por hueco:	3
Penalización por abertura de hueco:	10
Penalización por extensión de hueco:	0,1

Los ajustes de alineación múltiple para AlignX se establecen del siguiente modo:

Penalización por abertura de hueco:	10
Penalización por extensión de hueco:	0,05
Intervalo de penalización por separación de hueco:	8
Penalización por separación de hueco no final:	Sin seleccionar
% de identidad para retardo de alineación:	40
Huecos específicos de resto ausente:	Sin seleccionar
Hueco de resto hidrófilo ausente:	Sin seleccionar
Ponderación de transición:	0

Las sustituciones conservativas típicas son intercambios entre Met, Val, Leu, e Ile; entre Ser y Thr; entre los restos Asp, Glu, y Asn; entre los restos Gln, Lys, y Arg; o los restos aromáticos Phe y Tyr.

Como se usa en este documento, el término "epítipo" se refiere a una unidad de estructura convencionalmente unida por un par V_H/V_L de inmunoglobulina. Los epítipos definen el sitio de unión mínimo para un anticuerpo, y por tanto representan la diana de especificidad de un anticuerpo. En el caso de un anticuerpo de dominio, un epítipo representa la unidad de estructura unida por un anticuerpo de dominio en aislamiento. Es decir, el sitio de unión se proporciona por un dominio variable de inmunoglobulina simple. Los epítipos pueden ser lineales o conformacionales, y pueden ser tan pequeños como de tres aminoácidos.

Como se usa en este documento, la expresión "liberación prolongada", o las expresiones equivalentes "liberación

controlada" o "liberación lenta", se refieren a formulaciones de fármaco que liberan el fármaco activo, tal como un fármaco polipeptídico, durante un período de tiempo después de su administración a un individuo. La liberación prolongada de fármacos polipeptídicos, que puede suceder durante un intervalo de tiempos deseados, por ejemplo, minutos, horas, días, semanas, o más, dependiendo de la formulación del fármaco, está en contraste con las formulaciones convencionales en que sustancialmente la unidad de dosificación completa está disponible para absorción inmediata o distribución inmediata mediante el torrente sanguíneo. Las formulaciones de liberación prolongada pueden provocar un nivel de fármaco en circulación a partir de una única administración que está sostenida, por ejemplo, durante 8 horas o más, 12 horas o más, 24 horas o más, 36 horas o más, 48 horas o más, 60 horas o más, 72 horas o más, 84 horas o más, 96 horas o más, o incluso, por ejemplo, durante 1 semana o 2 semanas o más, por ejemplo, 1 mes o más.

Como se usa en este documento, "actividad de CD28" es una actividad que implica o es resultante de la unión de CD80, CD86 y/u otro ligando a CD28, e incluye, aunque sin limitación, la actividad de señalización celular mediada por CD28. La actividad de CD28 también incluye la inducción de proliferación de células T y la inducción de secreción de citoquinas, por ejemplo, interleuquina 2 (IL-2), por células T.

Como se usa en este documento, la expresión "no agoniza sustancialmente" significa que un agente dado, por ejemplo, un anticuerpo, un anticuerpo de dominio, no activa sustancialmente una o más de las actividades de CD28 según se define el término "activar" en este documento. Específicamente, un agente que "no agonice sustancialmente" significa que el agente no activa más del 20 % de la actividad que se activa por la unión de CD80 y/o CD86 a CD28, y en un aspecto, el agente no activa más de aproximadamente el 10 %, 8 %, 5 %, 3 %, o 2 % o menos, incluyendo activación cero, de la actividad que se activa por la unión de CD80 y/o CD86 a CD28. A modo de ejemplo no limitante, un anticuerpo de dominio expuesto en este documento que no agonice sustancialmente la actividad de CD28 no agoniza la actividad de CD28 más del 5 % de la actividad obtenida tras el agonismo de la actividad de CD28 por el mAb 9.3 anti-CD28 (Gibson, et al. (1996) JBC, 271: 7079-7083) en condiciones de ensayo por lo demás idénticas.

Como se usa en este documento, los términos "inhibir," "inhibe" e "inhibido" se refieren a una disminución en una actividad medible dada (por ejemplo, actividad de unión) en al menos el 10 % respecto a una referencia. Cuando se desea inhibición, dicha inhibición es de al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más, hasta e incluyendo el 100 %, es decir, inhibición completa o ausencia de la actividad dada. La inhibición de la unión de CD28 a CD80 o CD86 puede medirse como se describe en los ejemplos de trabajo en este documento. Como se usa en este documento la expresión "inhibe sustancialmente" se refiere a una disminución en una actividad medible dada (por ejemplo, la unión de CD28 a CD80 o CD86) en al menos el 50 % respecto a una referencia. Por ejemplo, "inhibe sustancialmente" se refiere a una disminución en una actividad medible dada de al menos aproximadamente 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, y hasta e incluyendo el 100 % respecto a una referencia. Como se usa en este documento, "inhibe la unión", con referencia a la unión de un anticuerpo de dominio a CD28 o la unión de CD80 a CD28, o la unión de CD86 a CD28, se refiere a una disminución en la unión en al menos un 10 % respecto a una referencia. "Inhibe la unión" se refiere a una disminución en la unión de al menos aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o más, hasta e incluyendo el 100 %.

Como se usa en este documento, los términos "activar," "activa" y "activado" se refieren a un aumento en una actividad medible dada en al menos un 5 % respecto a una referencia, por ejemplo, al menos un 10 %, 25 %, 50 %, 75 %, o incluso un 100 %, o más.

Como se usa en este documento, la expresión "antagonista de CD28" se refiere a un agente que inhibe al menos una actividad mediada por CD28, inhibiendo la unión de CD80 y/o CD86 a CD28. Una actividad de CD28 se "antagoniza" si la actividad se reduce en al menos un 10 %, y en una realización a modo de ejemplo, al menos aproximadamente un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 97 %, o incluso un 100 % (es decir, sin actividad) en presencia, respecto a la ausencia de un antagonista. En una realización a modo de ejemplo, un antagonista de CD28 según se usa el término en este documento comprende un anticuerpo de dominio que se une de forma monovalente a CD28. A modo de ejemplo no limitante, un antagonista de CD28 expuesto en ese documento es un agente que inhibe algo de o toda la actividad de CD28, mientras que al mismo tiempo, el agente no agoniza sustancialmente la actividad de CD28 en combinación con la señalización del receptor de células T.

Como se usa en este documento, la expresión "inhibe preferentemente" como se usa en una expresión tal como "donde un anticuerpo de dominio inhibe preferentemente la unión de CD28 por CD86 respecto a la unión de CD28 por CD80", significa que el anticuerpo de dominio afecta a una cantidad mayor de inhibición de la unión de CD86 a CD28 como se ha definido anteriormente, respecto a la cantidad de inhibición de la unión de CD80 a CD28 como se ha definido anteriormente.

Como se usa en este documento, la expresión "agonista de CD28" se refiere a un agente que activa al menos una actividad mediada por CD28, en solitario o cuando se combina con otro co-estímulo, respecto a una referencia. Una actividad se "agoniza" si la actividad se aumenta en al menos un 10 %, por ejemplo, un 50 %, en presencia, respecto a la ausencia de un agonista.

Como se usa en este documento, la inhibición de la "actividad de CTLA4" incluye, aunque sin limitación, la inhibición de la función de células T. Dichas funciones incluyen, entre otras, la señalización mediada por el receptor de células T, la proliferación de células T, y la inducción de secreción de citoquina.

- 5 Como se usa en este documento "enfermedad inmunitaria" se refiere a cualquier enfermedad que esté asociada con el desarrollo de una reacción inmunitaria en un individuo, incluyendo una reacción inmunitaria celular y/o humoral. Ejemplos de enfermedades inmunitarias incluyen, aunque sin limitación, inflamación, alergia, enfermedades autoinmunitarias, y enfermedades relacionadas con injerto.
- 10 Como se usa en este documento, "enfermedad autoinmunitaria" se refiere a afecciones y estados patológicos donde la respuesta inmunitaria de un individuo está dirigida contra los propios constituyentes del individuo, provocando una afección indeseable y a menudo debilitante. Como se usa en este documento, "enfermedad autoinmunitaria" pretende incluir adicionalmente afecciones autoinmunitarias, síndromes, y similares. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, aunque sin limitación, enfermedad de Addison, alergia, rinitis alérgica, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedades autoinmunitarias del oído, enfermedades autoinmunitarias del ojo, gastritis atrófica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, parotitis autoinmunitaria, uveítis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria, angelitís linfocítica benigna, EPOC, colitis, cardiopatía coronaria, enfermedad de Crohn, diabetes (Tipo I), depresión, diabetes, incluyendo diabetes Tipo 1 y/o Tipo 2, epididimitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), respuesta inmunitaria a productos farmacéuticos recombinantes, por ejemplo, factor VII en hemofilia, artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, infertilidad masculina, enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, oncología, osteoartritis, dolor, mixedema primario, pénfigo, anemia perniciosa, polimiositis, psoriasis, artritis psoriásica, artritis reactiva, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, espondiloartropatías, oftalmia simpática, linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma angiocéntrico de células T testiculares, tiroiditis, rechazo de trasplantes, colitis ulcerante, uveítis autoinmunitaria, y vasculitis. Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, aunque sin limitación, afecciones en que el tejido afectado es la diana principal, y en algunos casos, la diana secundaria. Dichas afecciones incluyen, aunque sin limitación, SIDA, alergia atópica, asma bronquial, eczema, lepra, esquizofrenia, depresión heredada, trasplante de tejidos y órganos, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, apoplejía, autismo, epilepsia, fenómeno de Arthus, anafilaxis, y adicción al alcohol y drogas.

- 35 Como se usa en este documento, la expresión "polipéptido de anticuerpo" se refiere a un polipéptido que es un anticuerpo o es una parte de un anticuerpo, modificado o no modificado, que retiene la capacidad de unirse específicamente al antígeno. Por tanto, la expresión polipéptido de anticuerpo incluye una cadena pesada de unión a antígeno, cadena ligera, dímero de cadena pesada-cadena ligera, o fragmento de Fab, fragmento de F(ab')₂, dAb, o un fragmento Fv, incluyendo un Fv de cadena sencilla (scFv). La expresión "polipéptido de anticuerpo" pretende abarcar polipéptidos de fusión recombinantes que comprenden una secuencia polipeptídica de anticuerpo que retiene la capacidad de unirse específicamente al antígeno en el contexto de la fusión.

- 45 Como se usa en este documento, el término "monovalente" significa que un anticuerpo de dominio dado puede unirse solamente a una única molécula de su diana. Los anticuerpos de origen natural son generalmente divalentes, porque tienen dos bucles funcionales de unión a antígeno, comprendiendo cada uno un dominio VH y uno VL. Cuando la impedancia estérica no es un problema, un anticuerpo divalente puede unirse a dos moléculas diferentes del mismo antígeno. Por el contrario, un anticuerpo "monovalente" tiene la capacidad de unirse solamente a una de dichas moléculas de antígeno. Según se usa el término en este documento, un anticuerpo "monovalente" también puede comprender más de un sitio de unión a antígeno, por ejemplo, dos sitios de unión a antígeno, pero los sitios de unión deben ser para antígenos diferentes, de modo que el anticuerpo pueda unirse solamente a una molécula de CD28 a la vez. El dominio de unión a antígeno de un anticuerpo monovalente puede comprender un dominio VH y uno VL, pero en un aspecto, comprende solamente un dominio variable de inmunoglobulina simple, es decir, un dominio VH o uno VL, que tiene la capacidad de unirse a CD28 sin la necesidad de un dominio VL o VH correspondiente, respectivamente. Un anticuerpo monovalente carece de la capacidad de entrecruzar moléculas de un único antígeno.

- 55 Como se usa en este documento, la expresión "ensayo convencional de agregación plaquetaria" significa el ensayo descrito en la siguiente sección de este documento titulada "Ensayo de Agregación Plaquetaria".

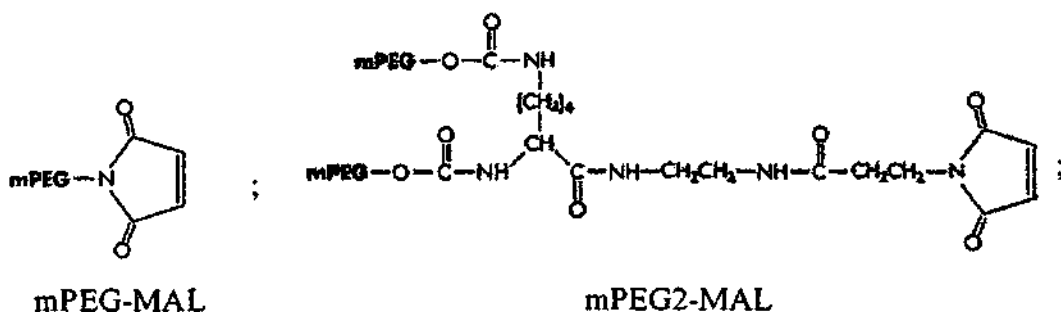
- 60 Como se usa en este documento, las expresiones "dominio VH" y "dominio VL" se refieren a regiones variables de inmunoglobulina definidas por Kabat et al. (Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest. 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.).

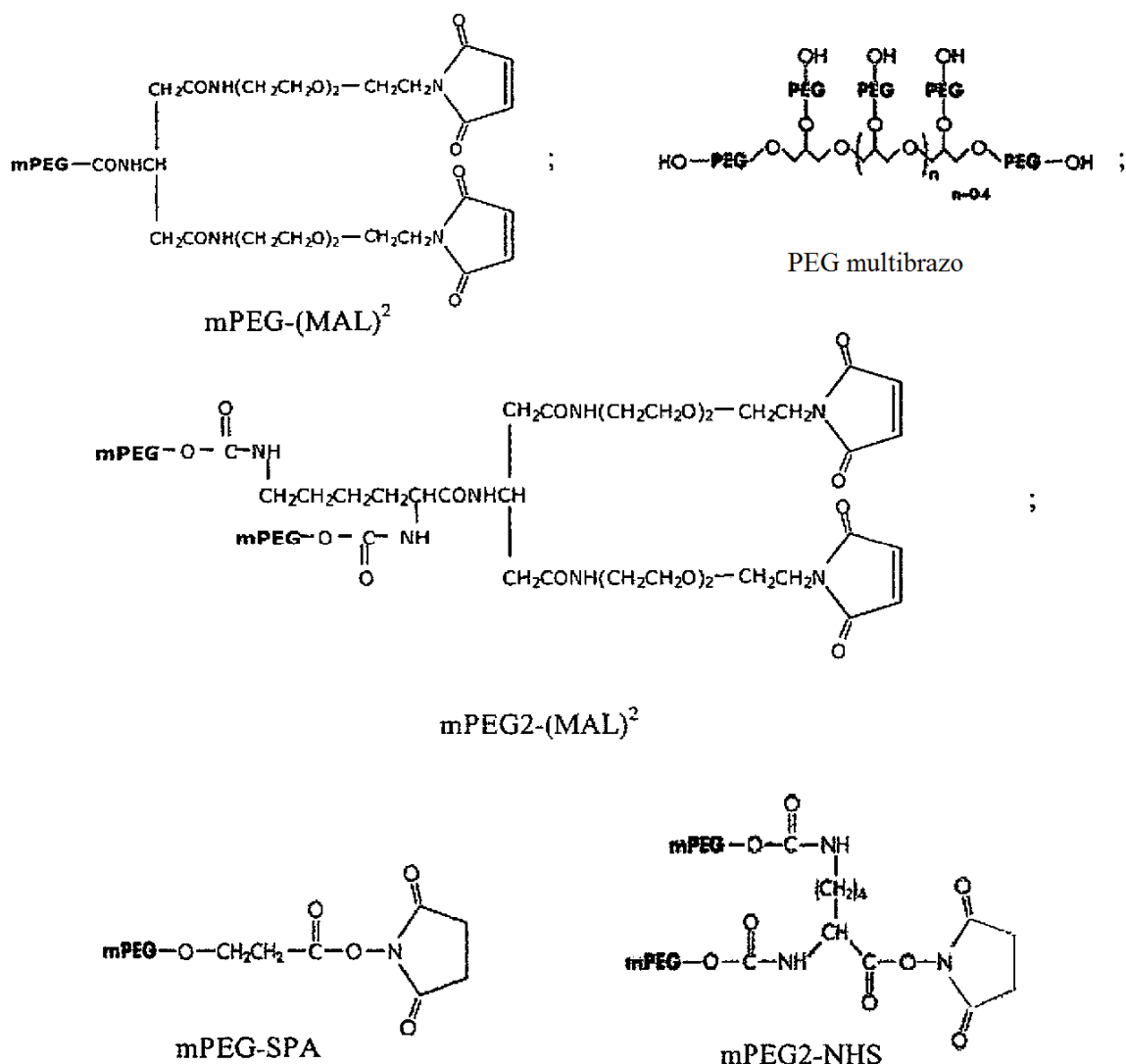
- 65 Como se usa en este documento, "unido" se refiere a la unión de un resto polimérico, tal como PEG a un resto de aminoácido de un anticuerpo de dominio. La unión de un polímero de PEG a un resto de aminoácido de un anticuerpo de dominio, por ejemplo, un anticuerpo de dominio, se menciona como "PEGilación" y puede conseguirse usando varios restos de unión de PEG incluyendo, aunque sin limitación este activo de N-hidroxisuccinimida (NHS),

propionato de succinimidilo (SPA), maleimida (MAL), vinilsulfona (VS), o tiol. Un polímero de PEG, u otro polímero, pueden unirse a un anticuerpo de dominio en una posición predeterminada, o puede unirse aleatoriamente a la molécula de anticuerpo de dominio. El polímero de PEG puede unirse a un anticuerpo de dominio en una posición predeterminada. Un polímero de PEG puede unirse a cualquier resto en un anticuerpo de dominio, sin embargo, es preferible que el polímero se una a una lisina o cisteína, que sea de origen natural en el anticuerpo de dominio o que se haya modificado por ingeniería en el anticuerpo de dominio, por ejemplo, por mutagénesis de un resto de origen natural en el anticuerpo de dominio en una cisteína o lisina. La unión de PEG también puede estar mediada a través de un enlazador peptídico unido a un anticuerpo de dominio. Es decir, el resto de PEG puede unirse a un enlazador peptídico fusionado a un anticuerpo de dominio, donde el enlazador proporciona el sitio, por ejemplo, una cisteína o lisina libre, para la unión de PEG. Como se usa en este documento, "unido" también puede referirse a la asociación de dos o más anticuerpos de dominio, por ejemplo, monómeros de dAb, para formar un dímero, trímero, tetrámero, u otro multímero. Los monómeros de anticuerpo de dominio pueden unirse para formar un multímero por varios métodos conocidos en la técnica, incluyendo la expresión de los monómeros de anticuerpo de dominio como una proteína de fusión, el enlace de dos o más monómeros mediante un enlazador peptídico entre monómeros, o por unión química de los monómeros después de la traducción, entre sí directamente, o a través de un enlazador por enlaces disulfuro, o por unión a un resto de enlace di, tri o multivalente (por ejemplo, un PEG multibrazo). Aunque se contemplan específicamente en este documento multímeros de dAb, por ejemplo, en el contexto de construcciones de anticuerpo de dominio duales o multiespecíficos, se enfatiza que para cualquier construcción de anticuerpo de dominio dado, la construcción solamente debe ser capaz de unirse a un molécula de CD28, es decir, las construcciones deben tener solamente un elemento de unión a CD28, y no deben entrecruzar CD28.

Como se usa en este documento, "polímero" se refiere a una macromolécula compuesta por unidades monoméricas repetitivas, y puede referirse a un polímero sintético o de origen natural tal como un polímero de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido polialquileno, polialquilenilo, o polioxialquileno o un polisacárido ramificado o no ramificado. Un "polímero" como se usa en este documento, se refiere específicamente a un poli(etilenglicol), poli(propilenglicol), o un poli(alcohol vinílico) opcionalmente sustituido o de cadena ramificada y derivados de los mismos.

Como se usa en este documento, "PEG" o "polímero de PEG" se refiere a polietilenglicol, y más específicamente puede referirse a una forma derivatizada de PEG incluyendo, aunque sin limitación, ésteres activos de N-hidroxisuccinimida (NHS) de PEG tales como propionato de succinimidilo, ésteres activos de benzotriazol, PEG derivatizado con maleimida, vinil sulfonas, o grupos tiol. Por ejemplo, las formulaciones de PEG pueden incluir PEG-O-CH₂CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-O-CH₂-NHS; PEG-O-CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-S-CH₂CH₂-CO-NHS; PEG-O₂CNH-CH(R)-CO₂-NHS; PEG-NHCO-CH₂CH₂-CO-NHS; y PEG-O-CH₂-CO₂-NHS; donde R es (CH₂)₄NHCO₂(mPEG). Los polímeros de PEG expuestos en este documento pueden ser moléculas lineales, o pueden estar ramificadas donde están presentes múltiples restos de PEG en un único polímero. Algunas conformaciones representativas de PEG incluyen, aunque sin limitación, las siguientes:





Como se usa en este documento, un "reactivo selectivo de sulfhidrilo" es un reactivo que es útil para la unión de un polímero de PEG a un aminoácido que contiene tiol. Los grupos tiol en el resto de aminoácido cisteína son particularmente útiles para la interacción con un reactivo selectivo de sulfhidrilo. Los reactivos selectivos de sulfhidrilo que son útiles para dicha unión incluyen, aunque sin limitación, maleimida, vinil sulfona, y tiol. El uso de reactivos selectivos de sulfhidrilo para acoplamiento a restos de cisteína es conocido en la técnica y puede adaptarse según lo necesario (véase, por ejemplo, Zalipsky (1995) Bioconj. Chem. 6: 150; Greenwald et al. (2000) Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 17: 101; Herman et al. (1994) Macromol. Chem. Phys. 195: 203).

La unión de PEG u otro agente, por ejemplo HSA, a un anticuerpo de dominio como se describe en este documento en una realización a modo de ejemplo, no alterará la capacidad del polipéptido de unirse específicamente a CD28. Es decir, el anticuerpo de dominio unido a PEG retendrá su actividad de unión respecto a un equivalente no unido a PEG. Como se usa en este documento, "retiene la actividad" se refiere a un nivel de actividad de un anticuerpo de dominio unido a PEG que es de al menos el 10 % del nivel de actividad de un anticuerpo de dominio no unido a PEG, incluyendo al menos aproximadamente el 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, y hasta el 90%, incluyendo hasta aproximadamente el 95 %, 98 %, y hasta el 100 % de la actividad de un anticuerpo de dominio no unido a PEG que comprende el mismo dominio o dominios de unión a antígeno. Más específicamente, la actividad de un anticuerpo de dominio unido a PEG en comparación con un anticuerpo de dominio no unido a PEG debe determinarse en una base molar de polipéptido de anticuerpo; es decir, deben usarse cantidades equivalentes de moles de cada anticuerpo unido a PEG y no unido a PEG en cada ensayo. En la determinación de si un anticuerpo de dominio unido a PEG particular "retiene actividad", puede compararse la actividad de un anticuerpo de dominio unido a PEG con la actividad del mismo anticuerpo de dominio en ausencia de PEG.

Como se usa en este documento, la expresión "semi-vida *in vivo*" se refiere al tiempo que tarda la concentración en suero de un ligando (por ejemplo, un anticuerpo de dominio) en reducirse en aproximadamente un 50 %, *in vivo*, por

ejemplo debido a la degradación del ligando y/o la eliminación o secuestro del ligando por mecanismos naturales. Los anticuerpos de dominio descritos en este documento pueden estabilizarse *in vivo* y aumentarse su semi-vida por unión a moléculas, tales como PEG, que resisten la degradación y/o eliminación o secuestro. La semi-vida de un anticuerpo de dominio se aumenta si su actividad funcional persiste, *in vivo*, durante un periodo más largo que un polipéptido de anticuerpo similar que no está unido a un polímero de PEG. Normalmente, la semi-vida de un anticuerpo de dominio PEGilado se aumenta en al menos aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, o más respecto a un anticuerpo de dominio no PEGilado. Son posibles aumentos en el intervalo de 2X, 3X, 4X, 5X, 10X, 20X, 30X, 40X, 50X, o más de la semi-vida. Como alternativa o adicionalmente, son posibles aumentos en el intervalo de hasta 30X, 40X, 50X, 60X, 70X, 80X, 90X, 100X, o 150X de la semi-vida. Como se expone en este documento, un anticuerpo de dominio unido a PEG tiene una semi-vida entre 0,25 y 170 horas, incluyendo entre 1 y 100 horas, incluyendo adicionalmente entre 30 y 100 horas, e incluyendo adicionalmente también entre 50 y 100 horas, y hasta 170, 180, 190, y 200 horas o más.

Como se usa en este documento, "resistente a degradación" o "resiste la degradación" con respecto a un monómero o multímero de anticuerpo de dominio unido a PEG u otro polímero significa que el monómero o multímero de anticuerpo de dominio unido a PEG u otro polímero se degrada en no más de aproximadamente el 10 % cuando se expone a pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos y en un aspecto, no se degrada en absoluto.

Como se usa en este documento, "tamaño hidrodinámico" se refiere a un tamaño aparente de una molécula (por ejemplo, una molécula proteica) basándose en la difusión de la molécula a través de una solución acuosa. La difusión, o movimiento, de una proteína a través de solución puede procesarse para obtener un tamaño aparente de la proteína, cuando el tamaño se da por el "radio de Stokes" o "radio hidrodinámico" de la partícula proteica. El "tamaño hidrodinámico" de una proteína depende tanto de la masa como de la forma (conformación), de modo que dos proteínas que tienen la misma masa molecular pueden tener diferentes tamaños hidrodinámicos basándose en la conformación global de la proteína. El tamaño hidrodinámico se mide, por ejemplo, por cromatografía de exclusión por tamaño. El tamaño hidrodinámico de un polipéptido de anticuerpo unido a PEG, por ejemplo un anticuerpo de dominio, puede estar en el intervalo de aproximadamente 24 kD a 500 kD; 30 a 500 kD; 40 a 500 kD; 50 a 500 kD; 100 a 500 kD; 150 a 500 kD; 200 a 500 kD; 250 a 500 kD; 300 a 500 kD; 350 a 500 kD; 400 a 500 kD, and 450 a 500 kD. En un aspecto, el tamaño hidrodinámico de un anticuerpo de dominio PEGilado es de 30 a 40 kD; 70 a 80 kD, o 200 a 300 kD. Cuando se desea un anticuerpo de dominio para su uso en aplicaciones de imágenes, el anticuerpo de dominio debe tener un tamaño hidrodinámico entre aproximadamente 50 y 100 kD. Como alternativa, cuando se desea un anticuerpo de dominio para aplicaciones terapéuticas, la preparación del anticuerpo de dominio debe tener un tamaño hidrodinámico de más de aproximadamente 200 kD.

Como se usa en este documento, el término "CI₅₀" se refiere a la concentración de un inhibidor necesaria para inhibir una actividad dada en aproximadamente el 50 %. La CI₅₀ se determina ensayando una actividad dada, por ejemplo, la unión de CD28 a CD80 o CD86, en presencia de cantidades variables del inhibidor (por ejemplo, anticuerpo de dominio), y representando la concentración de inhibidor frente a la actividad que se está abordando. La unión de CD28 a CD80 o CD86 se mide en este documento por el método descrito en los ejemplos de trabajo. Como alternativa, puede usarse resonancia de plasmón superficial (SPR).

Como se usa en este documento, el término "CE₅₀" se refiere a la concentración de compuesto o anticuerpo de dominio que provoca una respuesta en un sujeto, donde la respuesta está a medio camino entre la respuesta inicial y la máxima. Las respuestas inicial y máxima de un sujeto, con respecto a un compuesto o anticuerpo de dominio, pueden determinarse por cualquier técnica conocida en la técnica.

Como se usa en este documento, la expresión "fusionado a un anticuerpo de dominio" significa en líneas generales que un polipéptido se fusiona a un anticuerpo dado a través del uso de técnicas de ADN recombinante, aunque la fusión puede suceder químicamente a nivel proteico. Por tanto, un anticuerpo "fusionado a" otro polipéptido, por ejemplo, a otro anticuerpo de diferente especificidad de unión, no existe en la naturaleza y se genera a través de medios recombinantes. La expresión "fusionado a un anticuerpo de dominio" también abarca la unión de un polipéptido a un anticuerpo de dominio dado a través, por ejemplo, de enlaces disulfuro u otros enlaces químicos, donde el polipéptido fusionado no se encuentra de forma natural fusionado al anticuerpo de dominio. Los métodos recombinantes y químicos para fusionar un polipéptido a otro polipéptido, por ejemplo, a un anticuerpo, son bien conocidos en la técnica.

Como se usa en este documento, la expresión "dominio Fc" se refiere a las secuencias de anticuerpo de región constante que comprenden los dominios constantes CH2 y CH3 delimitados de acuerdo con Kabat et al., *supra*. La parte Fc del polipéptido de cadena pesada tiene la capacidad de auto-asociarse, una función que facilita la formación de anticuerpos divalentes. La expresión "carece de un dominio Fc" significa que un anticuerpo de dominio dado carece de al menos la parte de un dominio Fc de inmunoglobulina (dichos dominios se definen de acuerdo con Kabat et al., 1991, Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.) que es suficiente para mediar la dimerización de anticuerpos de dominio que contiene Fc. La dimerización de anticuerpos de dominio que contiene Fc se mide, por ejemplo, por métodos cromatográficos o por resonancia de plasmón superficial. Un anticuerpo de dominio que carece de un dominio Fc impide las interacciones Fc-plaqueta y por lo tanto impide la inducción de la agregación plaquetaria.

Como se usa en este documento, "tratar", "reducir", "prevenir", o "aliviar" relacionadas con un síntoma de enfermedad se refieren a una disminución de un síntoma en al menos un 10 % basándose en un parámetro clínicamente medible, o en al menos un punto en una escala clínicamente aceptada de gravedad de la enfermedad o síntoma. Como se usa en este documento, la expresión "síntoma(s) de lupus eritematoso sistémico" se refiere a cualquiera de los síntomas clínicamente relevantes de SLE conocidos para los expertos en la materia. Ejemplos no limitantes incluyen la acumulación de autoanticuerpos IgG (por ejemplo, contra antígenos nucleares tales como cromatina, snRNP (especialmente U1, Sm, Ro/SSA y La/SSB), fosfolípidos y moléculas de superficie celular), anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia, glomerulonefritis, vasculitis, artritis, y serositis). Una reducción en dicho síntoma es una reducción en al menos un 10 % en un parámetro clínicamente medible, o en al menos un punto en una escala clínicamente aceptada de gravedad de enfermedad.

Como se usa en este documento, la expresión "se une específicamente" se refiere a la unión de un antígeno por un anticuerpo de dominio con una constante de disociación (K_d) de 1 μ M o inferior medida por análisis de resonancia de plasmón superficial usando, por ejemplo, un sistema de resonancia de plasmón superficial BIAcore™ y el software de evaluación cinética BIAcore™ (por ejemplo, versión 2.1). La afinidad o K_d para una interacción de unión específica, en un aspecto, es de aproximadamente 500 nM o inferior, y en otro aspecto, aproximadamente 300 nM o inferior.

Como se usa en este documento, un "ligando genérico" es un ligando que se une a una proporción sustancial de miembros funcionales en un repertorio dado, por ejemplo, en una biblioteca de presentación en fagos. Por tanto, el mismo ligando genérico puede unirse a muchos miembros del repertorio independientemente de sus especificidades de ligando diana. En general, la presencia de un sitio de unión a ligando genérico funcional indica que el miembro del repertorio se expresa y pliega correctamente. Por tanto, la unión del ligando genérico a su sitio de unión proporciona un método para preseleccionar polipéptidos funcionales entre un repertorio de polipéptidos. Los ligandos genéricos incluyen, por ejemplo, proteína A, proteína G y proteína L.

Como se usa en este documento, la expresión "región flanqueante universal" se refiere a una única secuencia flanqueante de anticuerpo correspondiente a las regiones de un anticuerpo conservado en secuencia como se define por Kabat (Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.) o correspondiente al repertorio de inmunoglobulina de línea germinal humana o estructura como se define por Chothia y Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196: 910-917. Se describe en este documento el uso de una única región flanqueante, o un conjunto de dichas regiones flanqueantes, que se ha descubierto que permite la derivación de casi cualquier especificidad de unión aunque variación en las regiones hipervariables solamente.

El término "aproximadamente" será comprendido por los expertos en la materia y variará en algún grado en el contexto en que se use. Generalmente, aproximadamente abarca un intervalo de valores que son más/menos el 10 % de un valor referido.

La expresión "corresponde a" como se usa en este documento con respecto a secuencias proteicas o de ácido nucleico y/o dominios se refiere a una secuencia o estructura análoga en una proteína diferente. Por ejemplo, un dominio de unión a calcio de miosina de ratón "corresponde a" el dominio de unión a calcio de una miosina humana.

1.2. Acrónimos

Lo siguiente es una lista de términos y acrónimos asociados usados en este documento y se aplican a los términos referidos, salvo que se indique de otro modo con términos y acrónimos específicos.

Ab	anticuerpo
SIDA	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
APC	célula presentadora de antígeno
AUC	área bajo la curva
BSA	albumina sérica bovina
ADNc	ADN complementario
CD80	molécula co-estimuladora B7-1 en APC
CD86	molécula co-estimuladora B7-2 en APC
CDR	región determinante de complementariedad
CTLA-4	α/α / CD152; un receptor de CD80/CD86 de alta afinidad en células T
CRS	síndrome de liberación de citoquinas
dAb	anticuerpo de dominio
DC	células dendríticas
ADN	ácido desoxirribonucleico
EDTA	ácido etilendiaminatetraacético
ELISA	ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
Fab	región de unión a antígeno
Fc	región de cola de anticuerpo
FCS	suero fetal de ternera

	FW	región flanqueante
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HSA	albumina sérica humana
	IFN	interferón
5	IL	interleuquina
	kD	kiloDalton
	K _d	constante de disociación
	mAb	anticuerpo monoclonal
	MAL	maleimida
10	mg	miligramo
	ml	mililitro
	MLR	reacción de linfocitos mixtos
	mM	milimolar
	MoDC	células dendríticas derivadas de monocitos
15	MSA	albumina sérica de ratón
	NHS	N-hidroxilsuccinimida
	ng	nanogramo
	nM	nanomolar
	pg	picogramo
20	pM	picomolar
	ARNm	ácido ribonucleico mensajero
	PBMC	células mononucleares de sangre periférica
	PCR	reacción en cadena de la polimerasa
	PDB	base de datos de proteínas
25	PEG	polietilenglicol
	PK	farmacocinética
	ppm	partes por millón
	RO	ocupación de receptor
	RT-PCR	reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
30	SA	albumina sérica
	scFV	fragmento variable de cadena sencilla
	SDS-PAGE	electroforesis en gel de dodecil sulfato sódico-poliacrilamida
	SEC-MALLS	dispersión de luz láser de multi-ángulo en cromatografía de exclusión por tamaño
	SPA	propionato de succinimidilo
35	SPR	resonancia de plasmón superficial
	SRBC	glóbulos rojos de oveja
	T _{1/2}	semi-vida
	TNF	factor de necrosis tumoral
	t.u.	unidades de título
40	mg	microgramo
	ml	microlitro
	mM	micromolar
	V _H	dominio variable de cadena pesada
	V _L	dominio variable de cadena ligera
45	VS	sulfato de vinilo
	1X SSC	NaCl 0,15 M, citrato sódico 0,015 M, pH 7,0

Los anticuerpos de dominio de la invención son monovalentes para la unión a CD28. Aunque sin el deseo de limitarse a teoría particular alguna, se cree que la monovalencia para la unión a CD28 elimina la posibilidad de entrecruzamiento de receptores de superficie celular que sucede con anticuerpos de la técnica anterior. Por tanto, en un aspecto, los anticuerpos de dominio descritos en este documento no solamente inhiben o antagonizan la unión de CD80 o CD86 a CD28, no agonizan sustancialmente la actividad de CD28.

En un aspecto, los anticuerpos monovalentes para la unión a CD28 son anticuerpos humanos de dominio. Los anticuerpos humanos de dominio pueden administrarse a pacientes humanos impidiendo al mismo tiempo en gran medida la respuesta inmunitaria anti-anticuerpo a menudo provocada por la administración de anticuerpos de otra especie, por ejemplo, ratón. Aunque los anticuerpos murinos pueden "humanizarse" injertando dominios constantes humanos en los dominios murinos de unión a antígeno, los anticuerpos humanos descritos en este documento se producen sin la necesidad de manipulación genética laboriosa y prolongada de una secuencia murina de anticuerpo.

2. Anticuerpos de dominio monovalentes

Las cadenas polipeptídicas pesada y ligera de anticuerpos comprenden regiones variables (V) que participan directamente en las interacciones con antígeno, y regiones constantes (C) que proporcionan soporte estructural y función en interacciones no específicas de antígeno con efectores inmunitarios. El dominio de unión a antígeno de un anticuerpo convencional está compuesto por dos dominios diferentes: un dominio variable de cadena pesada (V_H)

y un dominio variable de cadena ligera (V_L , que puede ser V_{κ} o V_{λ}). El propio sitio de unión a antígeno está formado por seis bucles polipeptídicos: tres del dominio V_H (H1, H2 y H3) y tres del dominio V_L (L1, L2 y L3). *In vivo*, se produce un repertorio principal diverso de genes V que codifican los dominios V_H y V_L mediante reordenación combinatoria de segmentos génicos. Las regiones C incluyen las regiones C de cadena ligera (mencionadas como regiones C_L) y las regiones C de cadena pesada (mencionadas como regiones C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}). Un anticuerpo de origen natural generalmente comprende dos dominios de unión a antígeno y por tanto es divalente.

Se han identificado varios fragmentos más pequeños de unión a antígeno de anticuerpos de origen natural después de digestión con proteasa. Estos incluyen, por ejemplo, el "fragmento Fab" (V_L - C_L / C_{H1} - V_H), "fragmento Fab'" (un Fab con la región de bisagra de cadena pesada), y "fragmento F(ab')₂" (un dímero de fragmentos Fab' unidos por la región de bisagra de cadena pesada). Se han usado métodos recombinantes para generar dichos fragmentos y para generar fragmentos incluso más pequeños de unión a antígeno, por ejemplo, los mencionados como "Fv de cadena sencilla" (fragmento variable) o "scFv", que consiste en V_L y V_H unidas por un enlazador peptídico (V_L -enlazador- V_H). Los fragmentos Fab, fragmentos Fab' y fragmentos scFv son monovalentes para la unión a antígeno, que comprenden cada uno solamente un dominio de unión a antígeno que comprende un dímero V_H/V_L .

Un anticuerpo de dominio, o "dAb", se une al antígeno independientemente de otros dominios V; sin embargo, un anticuerpo de dominio puede estar presente en un homo o heteromultímero con otros dominios V_H o V_L donde los otros dominios no son necesarios para la unión a antígeno por el dAb, es decir, donde el dAb se une al antígeno independientemente de los dominios V_H o V_L adicionales. La preparación de anticuerpos de dominio se describe y ejemplifica en este documento a continuación.

Los dominios variables simples de anticuerpo, por ejemplo, V_{HH} , son la unidad más pequeña de anticuerpo de unión a antígeno conocida. Para uso en terapia, los anticuerpos humanos son especialmente ventajosos, principalmente porque no tienen probabilidad de provocar una respuesta inmunitaria cuando se administran a un paciente. Comparaciones de dominios V_{HH} de camélido con los V_H de anticuerpos humanos revela varias diferencias clave en las regiones flanqueantes del dominio V_{HH} de camélido correspondiente a la superficie de contacto V_H/V_L de los dominios V_H humanos. Se ha realizado una mutación de estos restos de V_{H3} humano para parecerse más a la secuencia V_{HH} (específicamente Gly 44→Glu, Leu 45→Arg y Trp 47→Gly) para producir dominios V_H humanos (camelizados) que retienen actividad de unión a antígeno (Davies y Riechmann (1994) FEBS Lett. 339: 285-290) pero han mejorado la expresión y solubilidad. (La numeración de aminoácidos del dominio variable en este documento es coherente con la convención de numeración de Kabat (Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.)). El documento WO 03/035694 (Muyldermans) informa de que la mutación Trp 103→Arg mejora la solubilidad de dominios V_H no camelizados. Davies y Riechmann (1995) Biotechnology N.Y. 13: 475-479 también informaron de la producción de un repertorio presentado en fagos de dominios V_H humanos camelizados y la selección de clones que se unen al hapteno con afinidades en el intervalo de 100-400 nM, pero los clones seleccionados para la unión al antígeno proteico tenían afinidades más débiles.

Pueden generarse anticuerpos de dominio de varios modos diferentes. Por ejemplo, la secuencia de ácido nucleico que codifica las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo que se sabe que se une a CD28 puede manipularse para generar varios anticuerpos de dominio diferentes que son monovalentes para la unión a CD28. Por tanto, dadas las secuencias que codifican los polipéptidos de cadena pesada y ligera que constituyen un anticuerpo y las metodologías convencionales de clonación molecular, pueden generarse construcciones polipeptídicas de unión a antígeno monovalentes tales como fragmentos Fab, scFv, dAb, o incluso anticuerpos biespecíficos (es decir, anticuerpos que comprenden dos restos diferentes de unión a antígeno y por tanto pueden unirse a dos antígenos diferentes, y en un aspecto, simultáneamente) que son monovalentes para CD28.

2.1. Estrategia general y métodos para el diseño de anticuerpos de dominio

Un medio para generar anticuerpos de dominio específicos para CD28 es amplificar y expresar las regiones V_H y V_L de las secuencias génicas de cadena pesada y cadena ligera aisladas, por ejemplo, de un hibridoma (por ejemplo, un hibridoma de ratón) que expresa el anticuerpo de dominio. Los límites de los dominios V_H y V_L se han expuesto por Kabat et. al. (Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.). La información respecto a los límites de los dominios V_H y V_L de genes de cadena pesada y ligera se usa para diseñar cebadores de PCR que amplifiquen el dominio V a partir de una secuencia codificante de cadena pesada o ligera que codifica un anticuerpo que se sabe que se une a CD28. Los dominios V amplificados se insertan en un vector de expresión adecuado, por ejemplo, pHEN-1 (Hoogenboom et al. (1991) Nucleic Acids Res. 19: 4133-4137) y se expresan, por ejemplo, como una fusión del V_H y V_L en un scFv u otro formato monovalente adecuado. El polipéptido resultante después se selecciona para la unión monovalente de alta afinidad a CD28. Junto con los métodos expuestos en este documento, la selección para la unión se realiza como se sabe en la técnica o como se describe a continuación en este documento.

Como alternativa, pueden usarse métodos de exploración de bibliotecas para identificar proteínas monovalentes de unión específica a CD28. La tecnología de presentación en fagos (véase, por ejemplo, Smith (1985) Science 228: 1315; Scott y Smith (1990) Science 249: 386; McCafferty et al. (1990) Nature 348: 552) proporciona un enfoque para

la selección de anticuerpos de dominio que se unan a una diana deseada entre grandes repertorios diversos de anticuerpos de dominio. Estas bibliotecas de anticuerpos en fagos pueden agruparse en dos categorías: bibliotecas naturales que usan genes V reordenados recogidos de células B humanas (Marks et al. (1991) J. Mol. Biol., 222: 581; Vaughan et al. (1996) Nature Biotech., 14: 309) o bibliotecas sintéticas mediante las cuales se "reordenan" *in vitro* segmentos génicos V de línea germinal u otras secuencias codificantes de anticuerpo de dominio (Hoogenboom y Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Nissim et al. (1994) EMBO J., 13: 692; Griffiths et al. (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruif et al. (1995) J. Mol. Biol., 248: 97) o donde se incorporan CDR sintéticas en un único gen V reordenado (Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89: 4457). Los métodos que implican un conjunto de presentación genético (por ejemplo, presentación en fagos, presentación en polisoma) son muy adecuados para la selección de construcciones de anticuerpo monovalente específico para CD28 porque generalmente expresan solamente fragmentos monovalentes, en lugar de anticuerpos divalentes completos, en los conjuntos de presentación. Los métodos para la preparación de bibliotecas de presentación en fagos que presentan diversos fragmentos de anticuerpo se describen en las referencias precedentes. Dichos métodos también se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 6.696.245. Los métodos descritos en la patente '245 generalmente implican la aleatorización de regiones seleccionadas de regiones codificantes del gen de inmunoglobulina, en particular regiones que codifican V_H y V_L, dejando al mismo tiempo otras regiones sin aleatorizar (véase a continuación). La patente '245 también describe la generación de construcciones scFv que comprenden dominios V_H y V_L individualmente aleatorizados.

El análisis de las estructuras y secuencias de anticuerpos ha demostrado que cinco de los seis bucles de unión a antígeno (H1, H2, L1, L2, L3) poseen una cantidad limitada de conformaciones de cadena principal o estructuras canónicas (Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901; Chothia et al. (1989) Nature 342: 877). Las conformaciones de cadena principal se determinan por (i) la longitud del bucle de unión a antígeno y (ii) restos particulares, o tipos de resto, en ciertas posiciones clave en el bucle de unión a antígeno y la región flanqueante del anticuerpo. Por ejemplo, el análisis de las longitudes de bucle y restos clave a posibilitado la predicción de conformaciones de cadena principal de H1, H2, L1, L2 y L3 codificados por la mayoría de las secuencias de anticuerpo humano (Chothia et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 799; Tomlinson et al. (1995) EMBO J. 14: 4628; Williams et al. (1996) J. Mol. Biol. 264: 220). Aunque la región H3 es mucho más diversa en términos de secuencia, la longitud y estructura (debido al uso de segmentos D), también forma una cantidad limitada de conformaciones de cadena principal para cortas longitudes de bucle que dependen de la longitud y la presencia de restos particulares, o tipos de resto, en posiciones clave en el bucle y la región flanqueante del anticuerpo (Martin et al. (1996) J. Mol. Biol. 263: 800; Shirai et al. (1996) FEBS Letters 399: 1).

Aunque, en un enfoque, puede añadirse diversidad a repertorios sintéticos en cualquier sitio en las CDR de los diversos bucles de unión a antígeno, este enfoque provoca una mayor proporción de dominios V que no se pliegan apropiadamente y por lo tanto contribuyen a una menor proporción de moléculas con el potencial de unirse al antígeno. Una comprensión de los restos que contribuyen a la conformación de cadena principal de los bucles de unión a antígeno permite la identificación de restos específicos para diversificarse en un repertorio sintético de dominios V_H o V_L. Es decir, la diversidad se introduce mejor en restos que no son esenciales para mantener la conformación de cadena principal. Como ejemplo, para la diversificación del bucle L2, el enfoque convencional sería diversificar todos los restos en la correspondiente CDR (CDR2) como se define por Kabat et. al. (Kabat et al. (1991) Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.), unos siete restos. Sin embargo, para L2, se sabe que las posiciones 50 y 53 son diversas en anticuerpos de origen natural y se observa que hacen contacto con el antígeno. Un enfoque sería diversificar solamente esos dos restos en este bucle. Esto representa una mejora significativa en términos de la diversidad funcional necesaria para crear un intervalo de especificidades de unión a antígeno.

Las bibliotecas de polipéptidos de inmunoglobulina pueden diseñarse de forma ventajosa para que estén basadas en conformación de cadena principal de dominio variable predeterminada. Dichas bibliotecas pueden construirse como se describe en la solicitud de patente internacional WO 99/20749. Por tanto, un anticuerpo de dominio puede comprender, en general, la secuencia de aminoácidos de un segmento génico de región V de línea germinal humana, por ejemplo, el segmento génico de línea germinal V_H DP-47, o el segmento génico de línea germinal V_K DPK9. Dichos polipéptidos de región variable pueden usarse para la producción de scFv o Fab, por ejemplo, un scFv o Fab que comprende (i) un dominio variable de cadena pesada de anticuerpo (V_H), o fragmento de unión antígeno del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos del segmento V_H de línea germinal DP-47 y (ii) un dominio variable de cadena ligera de anticuerpo (V_L), o fragmento de unión a antígeno del mismo, que comprende la secuencia de aminoácidos del segmento V_K de línea germinal de DPK9. La diversificación de secuencias dentro del contexto de los segmentos génicos seleccionados de línea germinal de cadena pesada y ligera, por ejemplo, DP-47, DPK 9, DP45, DP38, etc., puede generar un repertorio de secuencias codificantes de inmunoglobulina diversas. Un enfoque para la diversificación se describe a continuación en el contexto de la generación de una biblioteca de secuencias diversificadas de anticuerpo de dominio o scFv. Estos polipéptidos de región variable también pueden expresarse como anticuerpos de dominio y seleccionarse por su unión de alta afinidad a CD28. El repertorio puede clonarse en o generarse en un vector adecuado para presentación en fagos, por ejemplo, un vector de presentación en bacteriófago lambda o filamentoso y después se selecciona por la unión a un antígeno diana dado, por ejemplo, CD28.

3. Preparación de anticuerpos de dominio

Un anticuerpo de dominio es un dominio polipeptídico plegado que comprende secuencias características de dominios variables de inmunoglobulina y que se une específicamente a un antígeno (por ejemplo, constante de disociación de 500 nM o menos), y que se une a un antígeno como un dominio variable simple; es decir, existe un sitio de unión proporcionado por un anticuerpo de dominio sin ningún dominio variable complementario. Un anticuerpo de dominio por lo tanto incluye dominios variables completos de anticuerpo así como dominios variables modificados, por ejemplo en que uno o más bucles se han remplazado por secuencias que no son características de dominios variables de anticuerpo o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o comprenden extensiones N o C terminales, así como fragmentos plegados de dominios variables que retienen una constante de disociación de aproximadamente 500 nM o menos (por ejemplo, aproximadamente 450 nM o menos, aproximadamente 400 nM o menos, aproximadamente 350 nM o menos, aproximadamente 300 nM o menos, aproximadamente 250 nM o menos, aproximadamente 200 nM o menos, aproximadamente 150 nM o menos, aproximadamente 100 nM o menos) y la especificidad de antígeno diana del dominio de longitud completa. En una realización a modo de ejemplo, se selecciona un dominio variable simple de anticuerpo útil en las composiciones y métodos expuestos en este documento a partir del grupo de V_H y V_L , incluyendo V_{kappa} y V_{lambda} . En una realización a modo de ejemplo, los anticuerpos de dominio de uso en este documento son "humanos" según se define ese término en este documento.

3.1.1. Estructura de ligandos

De acuerdo con un aspecto descrito en este documento, se unen dos o más dominios de unión a epítipo no complementarios de modo que estén en una conformación cerrada como se define en este documento. De forma ventajosa, pueden unirse adicionalmente a un esqueleto que puede, como alternativa, o en adición a un enlazador descrito en este documento, facilitar la formación y/o mantenimiento de la conformación cerrada de los sitios de unión a epítipo unos respecto a otros. Como alternativa, los anticuerpos de dominio pueden construirse usando estructuras o esqueletos como se analiza en este documento.

Los esqueletos de los ligandos pueden basarse en moléculas de inmunoglobulina o pueden ser de origen no de inmunoglobulina como se expone en otra parte en este documento. Los esqueletos de inmunoglobulina como se define en este documento pueden incluir uno cualquiera o más de los seleccionados entre los siguientes: una molécula de inmunoglobulina que comprende al menos (i) el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo; o (ii) el dominio CH1 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1 y CH2 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1, CH2, y CH3 de una cadena pesada de anticuerpo; o cualquiera del subconjunto (ii) junto con el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo. También puede incluirse un dominio de región bisagra. Dichas combinaciones de dominios pueden imitar, por ejemplo, los anticuerpos naturales, tales como IgG o IgM, o fragmentos de los mismos, tales como moléculas Fv, scFv, Fab, o $F(ab')_2$. Los expertos en la materia serán conscientes de que esta lista no pretende ser exhaustiva.

Cada dominio de unión a epítipo comprende una estructura proteica y una o más CDR que están implicadas en la interacción específica del dominio con uno o más epítopos. De forma ventajosa, un dominio de unión a epítipo comprende tres CDR. Las estructuras proteicas adecuadas, además de las basadas en dominios de inmunoglobulina, también pueden basarse en estructuras o esqueletos de proteína diferentes a dominios de inmunoglobulina. Por ejemplo, se han usado receptores bacterianos naturales tales como SpA como estructuras para el injerto de CDR para generar ligandos que se unen específicamente a uno o más epítopos. Se describen detalles de este procedimiento en el documento US 5.831.012. Otras estructuras adecuadas incluyen las basadas en fibronectina y aficuerpos (Affibody, Bromma, Suecia). Se describen detalles de procedimientos adecuados en el documento WO 98/58965. Otras estructuras adecuadas incluyen lipocalina y CTLA4, como se describe en van den Beuken et al., (2001) J. Mol. Biol. 310: 591-601, y estructuras tales como las descritas en el documento WO 00/69907 (Medical Research Council), que se basan por ejemplo en la estructura anular de GroEL bacteriano u otros polipéptidos de chaperona. Otras estructuras no basadas en inmunoglobulina que pueden usarse incluyen las basadas en el receptor de LDL clase A, monómeros y multímeros del dominio EGF, y estructuras disponibles en Biorexis (King of Prussia, PA) o Avidia (Mountain View, CA). Otras estructuras no de inmunoglobulina que pueden usarse se describen, por ejemplo, en los documentos WO 05/040229, WO 04/044011, y US 2005/0089932.

3.1.2. Selección de la conformación de cadena principal

Los miembros de la superfamilia de inmunoglobulina comparten todos un plegamiento similar para su cadena polipeptídica. Por ejemplo, aunque los anticuerpos son muy diversos en términos de su secuencia primaria, la comparación de secuencias y estructuras cristalográficas ha revelado que, contrario a lo esperado, cinco de los seis bucles de unión a antígeno de los anticuerpos (H1, H2, L1, L2, L3) adoptan una cantidad limitada de conformaciones de cadena principal, o estructuras canónicas (Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol., 196: 901; Chothia et al. (1989) Nature, 342: 877). El análisis de las longitudes de los bucles y los restos clave por lo tanto ha posibilitado la predicción de las conformaciones de cadena principal de H1, H2, L1, L2, y L3 encontradas en la mayoría de los anticuerpos humanos (Chothia et al. (1992) J. Mol. Biol., 227: 799; Tomlinson et al. (1995) EMBO J., 14: 4628;

Williams et al. (1996) J. Mol. Biol., 264: 220). Aunque la región H3 es mucho más diversa en términos de secuencia, longitud, y estructura (debido al uso de segmentos D), también forma una cantidad limitada de conformaciones de cadena principal para longitudes cortas de bucle que dependen de la longitud y la presencia de restos particulares, o tipos de restos, en posiciones clave en el bucle y la región flanqueante del anticuerpo (Martin et al. (1996) J. Mol. Biol., 263: 800; Shirai et al. (1996) FEBS Letters, 399: 1).

Los ligandos pueden seleccionarse y/o ensamblarse a partir de bibliotecas de dominios, tales como bibliotecas de dominios V_H y/o bibliotecas de dominios V_L . Además, los ligandos pueden en sí mismo proporcionarse en forma de bibliotecas. Pueden diseñarse bibliotecas de ligandos y/o dominios en que se han elegido ciertas longitudes de bucle y restos clave para asegurar que se conoce la conformación de cadena principal de los miembros. De forma ventajosa, estas son conformaciones reales de moléculas de la superfamilia de inmunoglobulina encontradas en la naturaleza, para minimizar las probabilidades de que no sean funcionales, como se ha analizado anteriormente. Los segmentos génicos V de línea germinal sirven como región flanqueante básica a modo de ejemplo para construir bibliotecas de anticuerpos o receptores de células T; también son de uso otras secuencias. Pueden suceder variaciones a una baja frecuencia, de modo que una pequeña cantidad de miembros funcionales puede poseer una conformación alterada de cadena principal, que no afecta a su función.

La teoría de estructura canónica también es de uso para evaluar la cantidad de diferentes conformaciones de cadena principal codificadas por los ligandos, para predecir la conformación de cadena principal basándose en secuencias de ligando y para elegir los restos para la diversificación que no afecte a la estructura canónica. Se sabe que, en el dominio V_K humano, el bucle L1 puede adoptar una de cuatro estructuras canónicas, el bucle L2 tiene una única estructura canónica y el 90 % de los dominios V_K humanos adoptan una de cuatro o cinco estructuras canónicas para el bucle L3 (Tomlinson et al. (1995) *supra*); por tanto, en el dominio V_K solamente, pueden combinarse diferentes estructuras canónicas para crear un intervalo de diferentes conformaciones de cadena principal. Dado que el dominio V_K codifica un diferente intervalo de estructuras canónicas para los bucles L1, L2, y L3, y los dominios V_K and V_L pueden aparearse con cualquier dominio V_H que puede codificar varias estructuras canónicas para los bucles H1 y H2, la cantidad de combinaciones de estructuras canónicas observada para estos cinco bucles es muy grande. Esto implica que la generación de diversidad en la conformación de cadena principal puede ser esencial para la producción de un amplio intervalo de especificidad desde unión. Sin embargo, mediante la construcción de una biblioteca de anticuerpos basada en una única conformación de cadena principal conocida se ha descubierto, contrario a lo esperado, que la diversidad en la conformación de cadena principal no es necesaria para generar suficiente diversidad para abordar sustancialmente todos los antígenos. Incluso más sorprendentemente, la única conformación de cadena principal no tiene que ser una estructura consenso. Puede usarse una única conformación de origen natural como base para la biblioteca completa. Por tanto, los ligandos pueden poseer una única conformación de cadena principal conocida.

La conformación de cadena principal única generalmente puede ser común entre moléculas del tipo de la superfamilia de la inmunoglobulina en cuestión. Una conformación es común cuando se observa que una cantidad significativa de moléculas de origen natural la adoptan. Por consiguiente, en un aspecto descrito en este documento, la aparición natural de las diferentes conformaciones de cadena principal para cada bucle de unión de un dominio de inmunoglobulina se considera por separado y entonces se elige un dominio variable de origen natural que posea la combinación deseada de conformaciones de cadena principal para los diferentes bucles. Si no está disponible ninguno, puede elegirse el equivalente más cercano. Generalmente es preferible que la combinación deseada de conformaciones de cadena principal para los diferentes bucles se cree seleccionando segmentos génicos de línea germinal que codifiquen las conformaciones de cadena principal deseadas. Generalmente es más preferible que los segmentos génicos seleccionados de línea germinal se expresen frecuentemente en la naturaleza, y mucho más preferible que sean los más frecuentemente expresados de todos los segmentos génicos naturales de línea germinal.

En el diseño de ligandos o bibliotecas de los mismos, puede considerarse por separado la incidencia de las diferentes conformaciones de cadena principal para cada uno de los bucles de unión a antígeno. Para H1, H2, L1, L2, y L3, se elige una conformación dada que adopta entre el 20 % y el 100 % de los bucles de unión a antígeno de moléculas de origen natural. Normalmente, su incidencia observada está por encima del 35 % (es decir, entre el 35 % y el 100 %) y, de forma ideal, por encima del 50 % o incluso por encima del 65 %. Como la inmensa mayoría de los bucles H3 no tienen estructuras canónicas, es preferible seleccionar una conformación de cadena principal que sea común entre esos bucles que no presentan estructuras canónicas. Para cada uno de los bucles, por lo tanto se selecciona la conformación que se observa más a menudo en el repertorio natural. En anticuerpos humanos, las estructuras canónicas más populares (CS) para cada bucle son las siguientes: H1 - CS 1 (79 % del repertorio expresado), H2 - CS 3 (46 %), L1 - CS 2 de V_K (39 %), L2 - CS 1 (100 %), L3 - CS 1 de V_K (36 %) (el cálculo asume una relación $\kappa:\lambda$ de 70:30, Hood et al. (1967) Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 48: 133). Para bucles H3 que tienen estructuras canónicas, una longitud de CDR 3 (Kabat et al. (1991) Sequences of proteins of immunological interest, U.S. Department of Health and Human Services) de siete restos con un puente salino desde el resto 94 hasta el resto 101 parece ser la más común. Existen al menos 16 secuencias de anticuerpo humano en la biblioteca de datos de EMBL con la longitud requerida de H3 y los restos clave para formar esta conformación y al menos dos estructuras cristalográficas en el banco de datos de proteínas que pueden usarse como base para el modelado de anticuerpos (2cgr y 1tet). Los segmentos génicos de línea germinal más frecuentemente expresados de esta

combinación de estructuras canónicas son el segmento V_H 3-23 (DP-47), el segmento J_H JH4b, el segmento V_K O2/O12 (DPK9) y el segmento J_K J_K1 . Los segmentos V_H DP45 y DP38 también son adecuados. Estos segmentos por lo tanto pueden usarse en combinación como base para construir una biblioteca con la conformación deseada de cadena principal única.

Como alternativa, en lugar de elegir la conformación de cadena principal única basándose en la existencia natural de las diferentes conformaciones de cadena principal para cada uno de los bucles de unión en aislamiento, se usa la existencia natural de combinaciones de conformaciones de cadena principal como base para elegir la conformación de cadena principal única. En el caso de anticuerpos, por ejemplo, puede determinarse la existencia natural de combinaciones de estructuras canónicas para dos, tres, cuatro, cinco, cualesquiera o los seis bucles de unión a antígeno. Aquí, es preferible que la conformación elegida sea común en anticuerpos de origen natural y más preferiblemente que se observe más frecuentemente en el repertorio natural. Por tanto, en anticuerpos humanos, por ejemplo, cuando se consideran combinaciones naturales de los cinco bucles de unión a antígeno H1, H2, L1, L2, y L3, se determina la combinación más frecuente de estructuras canónicas y después se combinan con la conformación más popular para el bucle H3, como base para elegir la conformación de cadena principal única.

3.2. Preparación de anticuerpos de dominio

Los anticuerpos de dominio se preparan de varios modos. Para cada uno de estos enfoques, son aplicables métodos bien conocidos de preparación (por ejemplo, amplificación, mutación, etc.) y manipulación de secuencias de ácido nucleico.

Un medio para preparar un anticuerpo de dominio es amplificar y expresar la región V_H o V_L de un gen de cadena pesada o cadena ligera para un anticuerpo clonado que se sabe que se une al antígeno deseado. Es decir, el dominio V_H o V_L de una región codificante de anticuerpo de dominio conocida puede amplificarse y expresarse como dominio simple (o como una fusión de un dominio simple) y evaluarse para la unión a CD28. Los límites de los dominios V_H y V_L se exponen por Kabat et al. (Kabat et al. (1991) *Sequences of Immunological Interest*, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.). La información respecto a los límites de los dominios V_H y V_L de genes de cadena pesada y ligera se usa para diseñar cebadores de PCR que amplifican el dominio V a partir de una secuencia codificante de cadena pesada o ligera clonada que codifica un anticuerpo que se sabe que se une a CD28. El dominio V amplificado se inserta en un vector de expresión adecuado, por ejemplo, pHEN-1 (Hoogenboom et al. (1991) *Nucleic Acids Res.* 19: 4133-4137) y se expresa, solo o como una fusión con otra secuencia polipeptídica.

El gen V_H se produce mediante la recombinación de tres segmentos génicos, V_H , D y J_H . En seres humanos, existen aproximadamente 51 segmentos V_H funcionales (Cook y Tomlinson (1995) *Immunol Today* 16: 237), 25 segmentos D funcionales (Corbett et al. (1997) *J. Mol. Biol.* 268: 69) y 6 segmentos J_H funcionales (Ravetch et al. (1981) *Cell* 27: 583), dependiendo del haplotipo. El segmento V_H codifica la región de la cadena polipeptídica que forma el primer y segundo bucles de unión a antígeno del dominio V_H (H1 y H2), mientras que los segmentos V_H , D y J_H se combinan para formar el tercer bucle de unión a antígeno del dominio V_H (H3).

El gen V_L se produce mediante la recombinación de solamente dos segmentos génicos, V_L y J_L . En seres humanos, existen aproximadamente 40 segmentos V_K funcionales (Schäble y Zachau (1993) *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* 374: 1001), 31 segmentos V_L funcionales (Williams et al. (1996) *J. Mol. Biol.* 264: 220; Kawasaki et al. (1997) *Genome Res.* 7: 250), 5 segmentos J_K funcionales (Hieter et al. (1982) *J. Biol. Chem.* 257: 1516), y 4 segmentos J_L funcionales (Vasicek y Leder (1990) *J. Exp. Med.* 172: 609), dependiendo del haplotipo. El segmento V_L codifica la región de la cadena polipeptídica que forma el primer y segundo bucles de unión a antígeno del dominio V_L (L1 y L2), mientras que los segmentos V_L y J_L se combinan para formar el tercer bucle de unión a antígeno del dominio V_L (L3). Se cree que los anticuerpos seleccionados a partir de este repertorio principal son suficientemente diversos para unirse a casi todos los antígenos con al menos afinidad moderada. Los anticuerpos de alta afinidad se producen *in vivo* por "maduración de afinidad" de los genes reordenados, en que se generan mutaciones puntuales y se seleccionan por el sistema inmunitario basándose en la unión mejorada.

En un enfoque, se selecciona un repertorio de dominios V_H o V_L , en un aspecto, dominios V_H o V_L humanos, mediante, por ejemplo, presentación en fagos, panning frente al antígeno deseado. Los métodos para la construcción de bibliotecas de presentación en bacteriófagos y bibliotecas de expresión en fagos lambda son bien conocidos en la técnica, y se muestran, como por ejemplo, por: McCafferty et al. (1990) *Nature* 348: 552; Kang et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 88: 4363; Clackson et al. (1991) *Nature* 352: 624; Lowman et al. (1991) *Biochemistry* 30: 10832; Burton et al. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 88: 10134; Hoogenboom et al. (1991) *Nucleic Acids Res.* 19: 4133; Chang et al. (1991) *J. Immunol.* 147: 3610; Breitling et al. (1991) *Gene* 104: 147; Marks et al. (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581; Barbas et al. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 4457; Hawkins and Winter (1992) *J. Immunol.*, 22: 867; Marks et al. (1992) *J. Biol. Chem.*, 267: 16007; y Lerner et al. (1992) *Science*, 258: 1313. Las bibliotecas de presentación en fagos de Fab se muestran, por ejemplo, por el documento U.S. 5.922.545. Las bibliotecas de fagos de scFv se muestran, por ejemplo, por Huston et al. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85: 5879-5883; Chaudhary et al. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87: 1066-1070; McCafferty et al. (1990) *supra*; Clackson et al. (1991) *supra*; Marks et al. (1991) *supra*; Chiswell et al. (1992) *Trends Biotech.* 10: 80; y Marks et al.

(1992) *supra*. Se han descrito diversas realizaciones de bibliotecas de scFv presentadas en proteínas de cubierta de bacteriófago. También se conocen refinamientos de enfoques de presentación en fagos, por ejemplo, como se describe en los documentos WO96/06213 y WO92/01047 (Medical Research Council et al.) y WO97/08320 (Morphosys, *supra*).

El repertorio de dominios V_H o V_L puede ser un repertorio de origen natural de secuencias de inmunoglobulina o un repertorio sintético. Un repertorio de origen natural es uno preparado, por ejemplo, a partir de células que expresan inmunoglobulina recogidas de uno o más individuos. Dichos repertorios pueden ser "vírgenes", es decir, preparados, por ejemplo, a partir de células fetales o de recién nacido humano que expresan inmunoglobulina, o reordenadas, es decir, preparadas a partir de, por ejemplo, células B humanas adultas. Los repertorios naturales se describen, por ejemplo, por Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222: 581 y Vaughan et al. (1996) Nature Biotech. 14: 309. Si se desea, los clones identificados a partir de un repertorio natural, o cualquier repertorio, en este sentido, que se unan al antígeno diana después se someten a mutagénesis y selección adicional para producir y seleccionar variantes con características mejoradas de unión.

Los repertorios sintéticos de anticuerpos de dominio se preparan por introducción artificial de diversidad en un dominio V clonado. Los repertorios sintéticos se describen, por ejemplo, por Hoogenboom y Winter (1992) J. Mol. Biol. 227: 381; Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89: 4457; Nissim et al. (1994) EMBO J. 13: 692; Griffiths et al. (1994) EMBO J. 13: 3245; DeKriuf et al. (1995) J. Mol. Biol. 248: 97; y en el documento WO 99/20749.

En un aspecto, se preparan repertorios de dominios variables sintéticos en fondos V_H o V_K , basados en secuencias V_H o V_K de línea germinal artificialmente diversificadas. Por ejemplo, el repertorio de dominios V_H puede basarse en segmentos génicos V_H de línea germinal clonados V3-23/DP47 (Tomlinson et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 776) y JH4b. El repertorio de dominios V_K puede basarse, por ejemplo, en segmentos génicos V_K de línea germinal O2/O12/DPK9 (Cox et al. (1994) Eur. J. Immunol. 24: 827) y J κ 1. La diversidad se introduce en estos y otros segmentos génicos por, por ejemplo, mutagénesis por PCR. La diversidad puede introducirse de forma aleatoria, por ejemplo, por PCR propensa a error (Hawkins, et al. (1992) J. Mol. Biol. 226: 889) o mutagénesis química. Como se ha analizado anteriormente, sin embargo, en una realización la introducción de diversidad está dirigida a restos particulares. En otra realización, los restos deseados se abordan por introducción del codón NNK usando cebadores mutagénicos (usando la nomenclatura IUPAC, donde N = G, A, T o C, y K = G o T), que codifican todos los aminoácidos y el codón de parada TAG. Otros codones que consiguen resultados similares también son de uso, incluyendo el codón NNN (que conduce a la producción de los codones adicionales de parada TGA y TAA), el codón DVT ((A/G/T)(A/G/C)T), el codón DVC ((A/G/T)(A/G/C)C), y el codón DVY ((A/G/T)(A/G/C)(C/T). El codón DVT codifica un 22 % de serina y un 11 % de tirosina, asparagina, glicina, alanina, aspartato, treonina y cisteína, lo que imita muy estrechamente la distribución de restos de aminoácido para los sitios de unión a antígeno de anticuerpos humanos naturales. Los repertorios se preparan usando cebadores de PCR que tienen el codón o condones degenerados seleccionados en cada sitio a diversificar. La mutagénesis por PCR es bien conocida en la técnica.

En un aspecto, se introduce diversidad en la secuencia de segmentos génicos V_H de línea germinal humana V3-23/DP47 (Tomlinson et al. (1992) J. Mol. Biol. 227: 7768) y JH4b usando el codón NNK en los sitios H30, H31, H33, H35, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H97, y H98, correspondientes a diversidad en las CDR 1,2 y 3, con la numeración usada en la patente de Estados Unidos n.º 6.696.245.

En otro aspecto, también se introduce diversidad en la secuencia de segmentos génicos V_H de línea germinal humana V3-23/DP47 y JH4b, por ejemplo, usando el codón NNK en los sitios H30, H31, H33, H35, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H97, H98, H99, H100, H100a, y H100b, correspondientes a diversidad en las CDR 1, 2 y 3, con la numeración usada en la patente de Estados Unidos n.º 6.696.245.

En otro aspecto, se introduce diversidad en la secuencia de segmentos génicos V_K de línea germinal humana O2/O12/DPK9 y J κ 1, por ejemplo, usando el codón NNK en los sitios L30, L31, L32, L34, L50, L53, L91, L92, L93, L94, y L96, correspondientes a diversidad en las CDR 1, 2 y 3, con la numeración usada en la patente de Estados Unidos n.º 6.696.245.

Los repertorios diversificados se clonan en vectores de presentación en fagos como se sabe en la técnica y como se describe, por ejemplo, en el documento WO 99/20749. En general, las moléculas de ácido nucleico y las construcciones de vector necesarias para las composiciones y métodos expuestos en este documento están disponibles en la técnica y se construyen y manipulan como se expone en manuales convencionales de laboratorio, tales como Sambrook et al. (1989), Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, EE.UU. y ediciones posteriores.

La manipulación de ácidos nucleicos como se expone en este documento se realiza normalmente en vectores recombinantes. Como se usa en este documento, "vector" se refiere a un elemento concreto que se usa para introducir ADN heterólogo en células para la expresión y/o replicación del mismo. Los métodos por los cuales seleccionar o construir y, posteriormente, usar dichos vectores son bien conocidos para los expertos en la materia. Numerosos vectores están disponibles al público, incluyendo plásmidos bacterianos, bacteriófagos, cromosomas

artificiales y vectores episómicos. Dichos vectores pueden usarse para clonación simple y mutagénesis; como alternativa, como es típico de los vectores en que se transportan los miembros del repertorio (o pre-repertorio) en este documento, se emplea un vector de expresión génica. Un vector de uso expuesto en este documento se selecciona para acomodar una secuencia codificante de polipéptido de un tamaño deseado, normalmente de 0,25 kilobases (kb) a 40 kb de longitud. Una célula hospedadora adecuada se transforma con el vector después de manipulaciones de clonación *in vitro*. Cada vector contiene diversos componentes funcionales, que generalmente incluyen un sitio de clonación (o "polienlazador"), un origen de replicación y al menos un gen marcador de selección. Si un vector dado es un vector de expresión, adicionalmente posee uno o más de los siguientes: elemento potenciador, promotor, secuencias de terminación de la transcripción y señal, cada uno posicionado en la cercanía del sitio de clonación, de modo que estén unidos de forma funcional al gen que codifica un miembro del repertorio de polipéptidos como se expone en este documento.

Tanto los vectores de clonación como los de expresión generalmente contienen secuencias de ácido nucleico que posibilitan que el vector se replique en una o más células hospedadoras seleccionadas. Normalmente en vectores de clonación, esta secuencia es una que posibilita que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico del hospedador e incluye orígenes de replicación o secuencias de replicación autónoma. Dichas secuencias son bien conocidas para diversas bacterias, levaduras y virus. El origen de replicación del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias Gram-negativas, el origen del plásmido 2 micras es adecuado para levaduras, y diversos orígenes virales (por ejemplo, SV 40, adenovirus) son útiles para vectores de clonación en células de mamífero. Generalmente, el origen de replicación no es necesario para vectores de expresión de mamífero salvo que estos se usen en células de mamífero capaces de replicar altos niveles de ADN, tales como células COS.

De forma ventajosa, un vector de clonación o expresión también contiene un gen de selección mencionado también como marcador de selección. Este gen codifica una proteína necesaria para la supervivencia o crecimiento de células hospedadoras transformadas cultivadas en un medio de cultivo selectivo. Las células hospedadoras no transformadas con el vector que contiene el gen de selección por lo tanto no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que confieren resistencia a antibióticos y otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, complementan deficiencias auxotróficas, o suministran nutrientes críticos no disponibles en el medio de cultivo.

Como la replicación de los vectores en este documento se realiza muy convenientemente en *E. coli*, es de uso un marcador de selección de *E. coli*, por ejemplo, el gen de β -lactamasa que confiere resistencia al antibiótico ampicilina. Estos pueden obtenerse de plásmidos de *E. coli*, tales como pBR322 o un plásmido pUC tal como pUC18 o pUC19. Sin embargo, también pueden sustituirse de forma razonable otras combinaciones de microorganismos plasmídicos.

Los vectores de expresión habitualmente contienen un promotor que lo reconoce el organismo hospedador y está unido de forma funcional a la secuencia codificante de interés. Dicho promotor puede ser inducible o constitutivo. La expresión "unido de forma funcional" se refiere a una yuxtaposición donde los componentes descritos está en una relación que les permite funcionar de su modo pretendido. Una secuencia de control "unida de forma funcional" a una secuencia codificante se liga de tal modo que se consiga la expresión de la secuencia codificante en condiciones compatibles con las secuencias de control.

Los promotores adecuados para su uso con hospedadores procariotas incluyen, por ejemplo, los sistemas promotores de β -lactamasa y lactosa, fosfatasa alcalina, el sistema promotor de triptófano (*trp*) y promotores híbridos tales como el promotor *tac*. Los promotores para su uso en sistemas bacterianos también contendrán generalmente una secuencia de Shine-Dalgarno unida de forma funcional a la secuencia codificante.

En bibliotecas y repertorios como se describe en este documento, los vectores pueden ser vectores de expresión que posibilitan la expresión de una secuencia de nucleótidos correspondiente a un miembro de la biblioteca de polipéptidos. Por tanto, la selección se realiza por propagación separada y expresión de un único clon que expresa el miembro de la biblioteca de polipéptidos o mediante el uso de cualquier sistema de presentación de selección. Como se ha descrito anteriormente, un sistema de presentación de selección usa presentación en bacteriófagos. Por tanto, pueden usarse vectores fágicos o fagómidos. Los vectores pueden ser vectores fagómidos, que tienen un origen de replicación de *E. coli* (para replicación de doble hebra) y también un origen de replicación fágico (para la producción de ADN monocatenario). La manipulación y expresión dichos vectores es bien conocida en la técnica (Hoogenboom y Winter (1992) *supra*; Nissim et al. (1994) *supra*). En resumen, el vector contiene un gen de β -lactamasa u otro gen marcador de selección para conferir selectividad en el fagómido, y un promotor *lac* cadena arriba de un casete de expresión que consiste (N a C terminal) de una secuencia líder *pelB* (que dirige el polipéptido expresado al espacio periplásmico), un sitio de clonación múltiple (para clonar la versión nucleotídica del miembro de la biblioteca), opcionalmente, una o más marcas peptídicas (para la detección), opcionalmente, uno o más codones de parada TAG y la proteína fágica pIII. En una realización, el vector codifica, en lugar de la secuencia líder *pelB*, una secuencia líder GAS1 eucariota que sirve para dirigir la secreción del polipéptido de fusión al espacio periplásmico en *E. coli* o al medio en sistemas celulares eucariotas. Usando diversas cepas supresoras y no supresoras de *E. coli* y con la adición de glucosa, tio- β -D-galactósido de iso-propilo (IPTG) o un fago auxiliar, tal

como VCS M13, el vector es capaz de replicarse como un plásmido sin expresión, producir grandes cantidades del miembro de la biblioteca de polipéptidos solamente, o producir el fago, algo del cual contiene una copia de la fusión polipéptido-pIII sobre su superficie.

- 5 Un ejemplo de un vector es el vector fagómido pHEN1 (Hoogenboom et al. (1991) Nucl. Acids Res. 19: 4133-4137; la secuencia está disponible, por ejemplo, como SEQ ID NO: en el documento WO 03/031611), en que la producción de la proteína de fusión de pIII está bajo el control el promotor LacZ, que se inhibe en presencia de glucosa y se induce con IPTG. Cuando se cultiva en cepas supresoras de *E. coli*, por ejemplo, TG1, la proteína de fusión del gen III se produce y empaqueta en el fago, mientras que el cultivo en cepas no supresoras, por ejemplo, HB2151, permite la secreción de la proteína de fusión soluble en el periplasma bacteriano y en el medio de cultivo. Como la expresión del gen III impide la infección posterior con fago auxiliar, las bacterias que albergan los vectores fagómidos se propagan en presencia de glucosa antes de infección con fago auxiliar VCSM 13 para el rescate del fago.
- 10
- 15 La construcción de vectores como se expone en este documento emplea técnicas convencionales de ligamiento. Se escinden, adaptan, y vuelven a ligar vectores aislados o fragmentos de ADN en la forma deseada para generar el vector requerido. Si se desea, se realiza análisis de secuencia para confirmar que están presentes las secuencias correctas en el vector construido usando métodos convencionales. Los métodos adecuados para construir vectores de expresión, preparar transcritos *in vitro*, introducir ADN en células hospedadoras, y realizar análisis para evaluar la expresión y función son conocidos para los expertos en la materia. La presencia de una secuencia génica en una muestra se detecta, o se cuantifica su amplificación y/o expresión por métodos convencionales, tales como análisis de Southern o Northern, transferencia de Western, transferencia dot blot de ADN, ARN o proteína, hibridación *in situ*, inmunocitoquímica o análisis de secuencia de moléculas de ácido nucleico o proteína. Los expertos en la materia prevén fácilmente el modo en que estos métodos pueden modificarse, si se desea.
- 20
- 25

3.3. Selección de anticuerpos de dominio para unión a antígeno

- Después de la expresión de un repertorio de anticuerpos de dominio en la superficie del fago, se realiza selección poniendo en contacto el repertorio de fagos con antígeno diana inmovilizado, lavando para retirar el fago no unido, y propagación del fago unido, mencionándose frecuentemente el proceso completo como "panning". Este proceso es aplicable para la selección de anticuerpos de dominio así como otros fragmentos de anticuerpo que pueden expresarse en una biblioteca de presentación, por ejemplo, scFv, Fab, etc. Como alternativa, los fagos se preseleccionan para la expresión de variantes de miembros apropiadamente plegados por panning frente a un ligando genérico inmovilizado (por ejemplo, proteína A o proteína L) que se une solamente por miembros plegados. Esto tiene la ventaja de reducir la proporción de miembros no funcionales, aumentando de ese modo la proporción de miembros con probabilidad de unirse a un antígeno diana. La preselección con ligandos genéricos se muestra en el documento WO 99/20749, por ejemplo. La selección de bibliotecas de anticuerpos en fagos se describe en líneas generales, por ejemplo, por Harrison et al. (1996) Meth. Enzymol. 267: 83-109.
- 30
- 35
- 40 La selección se realiza habitualmente usando antígeno purificado inmovilizado en un soporte sólido, por ejemplo, tubos de plástico o pocillos, o en una matriz de cromatografía, por ejemplo Sepharose™ (Farmacia). La exploración o selección también puede realizarse sobre antígenos complejos, tales como la superficie de células (Marks et al. (1993) BioTechnology 11:1145; de Kruif et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92: 3938). Otra alternativa implica la selección por unión de antígeno biotinilado en solución, seguido por captura en perlas recubiertas con estreptavidina.
- 45

- En un aspecto, se realiza panning inmovilizando el antígeno (genérico o específico) en tubos o pocillos en una placa, por ejemplo, tiras de 8 pocillos de inmunotubo Nunc MAXISORP™. Los pocillos se recubren con 150 µl de antígeno (100 µg/ml en PBS) y se incuban durante una noche. Los pocillos después se lavan 3 veces con PBS y se bloquean con 400 µl de PBS-leche descremada al 2 % (MPBS al 2 %) a 37 °C durante 2 horas. Los pocillos se aclaran 3 veces con PBS y se añade el fago en MPBS al 2 %. La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 90 minutos y el líquido, que contiene el fago no unido, se retira. Los pocillos se aclaran 10 veces con PBS-Tween 20 al 0,1 %, y después 10 veces con PBS para retirar el detergente. El fago unido se eluye añadiendo 200 µl de trietilamina recién preparada 100 mM, mezclando bien e incubando durante 10 minutos a temperatura ambiente. El fago eluido se transfiere a un tubo que contiene 100 µl de Tris-HCL 1 M, pH 7,4 y se agita con vórtice para neutralizar la trietilamina. Las células hospedadoras de *E. coli* de crecimiento exponencial (por ejemplo, TG1) se infectan con, por ejemplo, 150 µl del fago eluido incubando durante 30 minutos a 37 °C. Las células infectadas se centrifugan, resuspenden en medio fresco y se siembran en placa en agarosa superior. Se eluyen placas de fagos o se pican en cultivos frescos de células hospedadoras para propagación para análisis o para rondas adicionales de selección. Se realiza una o más rondas de purificación de placa si fuera necesario para asegurar poblaciones puras de fago seleccionado. Otros enfoques de selección se describen por Harrison et al. (1996) *supra*.
- 50
- 55
- 60

- Después de la identificación del fago que expresa un anticuerpo de dominio que se une a una diana deseada, si se ha usado un vector fagómido tal como pHEN1, las proteínas de fusión de dominio variable se producen fácilmente en forma soluble infectando cepas no supresoras de bacterias, por ejemplo, HB2151 que permiten la secreción de la proteína de fusión del gen III soluble. Si hay un péptido señal de secreción GAS1 codificado por el vector, el
- 65

polipéptido de fusión puede secretarse por células eucariotas (por ejemplo, levaduras o de mamífero) o procariotas (por ejemplo, *E. coli*). Como alternativa, la secuencia del dominio V puede sub-clonarse en un vector de expresión apropiado para producir proteínas soluble de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

5 3.4. Purificación y concentración de anticuerpos de dominio

Los anticuerpos de dominio secretados en el espacio periplásmico o en el medio de bacterias se recogen y purifican de acuerdo con métodos conocidos (Harrison et al. (1996) *supra*). Skerra y Pluckthun (1988) Science 240: 1038 y Breitling et al. (1991) Gene 104: 147 describen la recogida de anticuerpos de dominio desde el periplasma, y Better et al. (1988) Science 240: 1041 describe la recogida desde el sobrenadante de cultivo. Para algunos anticuerpos de dominio, la purificación también puede conseguirse por unión a ligandos genéricos, tales como proteína A o proteína L. Como alternativa, los dominios variables pueden expresarse con una marca peptídica, por ejemplo, las marcas Myc, HA o 6X-His (SEQ ID NO: 644), lo que facilita la purificación por cromatografía de afinidad.

Si fuera necesario, los anticuerpos de dominio se concentran por cualquiera de varios métodos bien conocidos en la técnica incluyendo, por ejemplo, ultrafiltración, diafiltración y filtración en flujo tangencial. El proceso de ultrafiltración usa membranas semipermeables y presión para separar especies moleculares basándose en el tamaño y la forma. La presión se proporciona mediante presión de gas o por centrifugación. Están ampliamente disponibles productos comerciales de ultrafiltración, por ejemplo, en Millipore (Bedford, MA; ejemplos incluyen los concentradores Centricon™ y Microcon™) y Vivascience (Hannover, Alemania; ejemplos incluyen los concentradores Vivaspın™). Mediante la selección de un punto de corte de peso molecular más pequeño que el polipéptido diana (habitualmente 1/3 a 1/6 del peso molecular del polipéptido diana, aunque pueden usarse diferencias de tan poco como 10 kD de forma satisfactoria), se retiene el polipéptido cuando el disolvente y solutos más pequeños pasan a través de la membrana. Por tanto, un punto de corte de peso molecular de aproximadamente 5 kD es útil para la concentración de anticuerpos de dominio descritos en este documento.

La diafiltración, que usa membranas de ultrafiltración con un proceso de "lavado", se usa cuando se desea retirar o intercambiar la sal o tampón en una preparación polipeptídica. El polipéptido se concentra mediante el paso de disolvente y solutos pequeños a través de la membrana, y se retiran las sales restantes o el tampón por dilución del polipéptido retenido con un nuevo tampón o solución salina o agua, según se desee, acompañado por ultrafiltración continuada. En diafiltración continua, se añade tampón nuevo a la misma velocidad que pasa el filtrado a través de la membrana. Un volumen de diafiltración es el volumen de solución polipeptídica antes del inicio de la diafiltración - usando diafiltración continua, más del 99,5 % de un soluto completamente permeable puede retirarse por lavado a través de seis volúmenes de diafiltración con el nuevo tampón. Como alternativa, el proceso puede realizarse de un modo discontinuo, donde la muestra se diluye repetidamente y después se filtra de nuevo a su volumen original para retirar o intercambiar la sal o tampón y finalmente concentrar el polipéptido. El equipo para diafiltración y las metodologías detalladas para su uso están disponibles, por ejemplo, en Pall Life Sciences (Ann Arbor, MI) y Sartorius AG/Vivascience (Hannover, Alemania).

La filtración en flujo tangencial (TFF), también conocida como "filtración en flujo transversal", también usa membrana de ultrafiltración. El fluido que contiene el polipéptido diana se bombea de forma tangencial a lo largo de la superficie de la membrana. La presión causa que una parte del fluido pase a través de la membrana mientras que el polipéptido diana se retiene por encima del filtro. En contraste con la ultrafiltración convencional, sin embargo, las moléculas retenidas no se acumulan sobre la superficie de la membrana, sino que son arrastradas por el flujo tangencial. La solución que no pasa a través del filtro (que contiene el polipéptido diana) puede ponerse en circulación repetidamente a través de la membrana para conseguir el grado deseado de concentración. El equipo para TFF y metodologías detalladas para su uso están disponibles, por ejemplo, en Millipore (por ejemplo, el sistema ProFlux M12™ Benchtop TFF y los sistemas Pellicon™), Pall Life Sciences (por ejemplo, el sistema de filtración de flujo tangencial Minim™).

La concentración de proteínas se mide de varios modos que son bien conocidos en la técnica. Estos incluyen, por ejemplo, análisis de aminoácidos, absorbancia a 280 nm, los métodos de "Bradford" y "Lowry", y SDS-PAGE. El método más preciso es hidrólisis total seguida por análisis de aminoácidos por HPLC, después se determina la concentración, después la comparación con la secuencia conocida del anticuerpo de dominio. Aunque este método es el más preciso, es caro y requiere mucho tiempo. La determinación de proteínas por medición de absorbancia UV a 280 nm es más rápida y mucho menos cara, pero relativamente precisa y es un equilibrio sobre el análisis de aminoácidos. Se usó absorbancia a 280 nm para determinar las concentraciones de proteínas presentadas en los ejemplos descritos en este documento.

Los ensayos de "Bradford" y "Lowry" de proteínas (Bradford (1976) Anal. Biochem. 72: 248-254; Lowry et al. (1951) J. Biol. Chem. 193: 265-275) comparan la concentración de proteínas de la muestra con una curva patrón muy a menudo basada en albumina sérica bovina (BSA). Estos métodos son menos precisos, tendiendo a subestimar la concentración de anticuerpos de dominio. Su precisión podría mejorarse, sin embargo, usando un polipéptido de dominio simple V_H o V_K como patrón.

Un método de ensayo de proteínas adicional que puede utilizarse es el ensayo de ácido bicinefónico descrito en la

patente de Estados Unidos n.º 4.839.295 y comercializado por Pierce Biotechnology (Rockford, IL) como "ensayo de proteína BCA" (por ejemplo, Pierce Catálogo, n.º 23227).

El método de SDS-PAGE usa electroforesis en gel y tinción con azul de Coomassie en comparación con patrones de concentración conocida, por ejemplo, cantidades conocidas de un anticuerpo de dominio. La cuantificación puede hacerse a simple vista o por densitometría.

Los anticuerpos de dominio descritos en este documento retienen la solubilidad a alta concentración (por ejemplo, al menos 4,8 mg (~400 µM) en solución acuosa (por ejemplo, PBS), y en un aspecto, al menos aproximadamente 5 mg/ml (~417 µM), 10 mg/ml (~833 µM), 20 mg/ml (~1,7 mM), 25 mg/ml (~2,1 mM), 30 mg/ml (~2,5 mM), 35 mg/ml (~2,9 mM), 40 mg/ml (~3,3 mM), 45 mg/ml (~3,75 mM), 50 mg/ml (~4,2 mM), 55 mg/ml (~4,6 mM), 60 mg/ml (~5,0 mM), 65 mg/ml (~5,4 mM), 70 mg/ml (~5,8 mM), 75 mg/ml (~6,3 mM), 100 mg/ml (~8,33 mM), 150 mg/ml (~12,5 mM), 200 mg/ml (~16,7 mM), 240 mg/ml (~20 mM) o mayor). Una característica estructural que promueve la alta solubilidad es el tamaño relativamente pequeño de los anticuerpos de dominio. Un anticuerpo de cuatro cadenas convencional de longitud completa, por ejemplo, IgG es de aproximadamente 150 kD de tamaño. En contraste, los anticuerpos de dominio, que tienen una estructura general que comprende 4 regiones flanqueantes (FW) y 3 CDR, tienen un tamaño de aproximadamente 12 kD, o menos que 1/10 el tamaño de un anticuerpo convencional. Asimismo, los anticuerpos de dominio son aproximadamente la mitad del tamaño de una molécula scFv (~26 kD), y aproximadamente un quinto del tamaño de una molécula Fab (~60 kD). El tamaño de una estructura que contiene anticuerpo de dominio descrita en este documento puede ser de 100 kD o menos, incluyendo estructuras de, por ejemplo, aproximadamente 90 kD, o menos, 80 kD o menos, 70 kD o menos, 60 kD o menos, 50 kD o menos, 40 kD o menos, 30 kD o menos, 20 kD o menos, hasta e incluyendo aproximadamente 12 kD, o un anticuerpo de dominio en aislamiento.

La solubilidad de un anticuerpo de dominio se determina principalmente por las interacciones de las cadenas laterales de los aminoácidos con el disolvente adyacente. Las cadenas laterales hidrófobas tienden a localizarse de forma interna según se pliega el polipéptido, lejos de las superficies de interacción con disolvente del polipéptido. A la inversa, los restos hidrófilos tienden a localizarse en las superficies de interacción con disolvente de un polipéptido. Generalmente, los polipéptidos que tienen una secuencia primaria que permite que la molécula se pliegue para exponer más restos hidrófilos al entorno acuoso son más solubles que una que se pliegue para exponer menos restos hidrófilos a la superficie. Por tanto, el ordenamiento y cantidad de restos hidrófobos e hidrófilos es un determinante importante de la solubilidad. Otros parámetros que determinan la solubilidad del polipéptido incluyen pH del disolvente, temperatura, y fuerza iónica. En una práctica común, puede mantenerse la solubilidad de los polipéptidos o potenciarse mediante la adición de glicerol (por ejemplo, ~10 % v/v) a la solución.

Como se ha analizado anteriormente, se han identificado restos específicos de aminoácidos en restos conservados de dominios V_H humanos que varían en los dominios V_H de especies de camélido, que son generalmente más solubles que los dominios V_H humanos. Estos incluyen, por ejemplo, Gly 44 (Glu en camélidos), Leu 45 (Arg en camélidos) y Trp 47 (Gly en camélidos). El resto de aminoácido 103 de V_H también está implicado en la solubilidad, tendiendo la mutación de Trp a Arg a conferir solubilidad aumentada de V_H.

Los anticuerpos de dominio pueden basarse en el segmento génico V_H de línea germinal DP47 o el segmento génico V_K de línea germinal DPK9. Por tanto, estos segmentos génicos de línea germinal son capaces, particularmente cuando se diversifican en localizaciones estructurales seleccionadas y descritas en este documento, de producir anticuerpos de dominio de unión específica que son altamente solubles. En particular, las cuatro regiones flanqueantes que, en un aspecto, no están diversificadas, pueden contribuir a la alta solubilidad de las proteínas resultantes.

Se espera que un anticuerpo de dominio que comparte un porcentaje de identidad secuencia con uno que tiene una alta solubilidad conocida también tenderá a ser altamente soluble. Por tanto, como un medio de predicción o reconocimiento de que un anticuerpo de dominio dado tendría la alta solubilidad indicada en este documento, se puede comparar la secuencia de un anticuerpo de dominio con uno o más anticuerpos de dominio que tienen solubilidad conocida. Por tanto, cuando se identifica un anticuerpo de dominio que tiene alta afinidad de unión pero solubilidad desconocida, la comparación de su secuencia de aminoácidos con la de uno o más (en un aspecto, más) anticuerpos de dominio que se sabe que tienen alta solubilidad (por ejemplo, una secuencia de dAb descrita en este documento) puede permitir la predicción de su solubilidad. Aunque no es un indicador absoluto, cuando existe un alto grado de similitud con una secuencia conocida altamente soluble, por ejemplo, con un 90-95 % o mayor similitud, y particularmente cuando existe un alto grado de similitud con respecto a los restos de aminoácidos hidrófilos, o los restos con probabilidad de estar expuestos a la superficie de contacto con disolvente, es más probable que un polipéptido de unión recién identificado tenga solubilidad similar a la de la secuencia altamente soluble conocida.

También puede usarse software de modelado molecular para predecir la solubilidad de una secuencia polipeptídica respecto a la de un polipéptido de solubilidad conocida. Por ejemplo, la sustitución o adición de un resto hidrófobo en la superficie expuesta a disolvente, respecto a una molécula de solubilidad conocida que tiene un resto menos hidrófobo o incluso hidrófilo en esa posición se espera que disminuya la solubilidad relativa del polipéptido.

Asimismo, la sustitución o adición de un resto más hidrófilo en dicha localización se espera que aumente la solubilidad relativa. Es decir, un cambio en la cantidad neta de restos hidrófilos o hidrófobos localizados en la superficie de la molécula (o la naturaleza hidrófoba o hidrófila global de los restos expuestos a la superficie) respecto a una estructura de anticuerpo de dominio con solubilidad conocida puede predecir la solubilidad relativa de un anticuerpo de dominio.

Como alternativa, o junto con dicha predicción, se pueden determinar los límites de la solubilidad de un anticuerpo de dominio simplemente concentrando el polipéptido.

3.5. Determinación de afinidad

Los polipéptidos aislados que contienen anticuerpo de dominio como se describe en este documento, en un aspecto, tienen afinidades (constante disociación, $K_d = K_{off}/K_{on}$) de al menos aproximadamente 500 nM o menos, y en un aspecto, al menos aproximadamente 400 nM - 50 pM, 300 nM - 50 pM, 200 nM - 50 pM, y en un aspecto adicional, al menos 100 nM - 50 pM, 75 nM - 50 pM, 50 nM - 50 pM, 25 nM - 50 pM, 10 nM - 50 pM, 5 nM - 50 pM, 1 nM - 50 pM, 950 pM - 50 pM, 900 pM - 50 pM, 850 pM - 50 pM, 800 pM - 50 pM, 750 pM - 50 pM, 700 pM - 50 pM, 650 pM - 50 pM, 600 pM - 50 pM, 550 pM - 50 pM, 500 pM - 50 pM, 450 pM - 50 pM, 400 pM - 50 pM, 350 pM - 50 pM, 300 pM - 50 pM, 250 pM - 50 pM, 200 pM - 50 pM, 150 pM - 50 pM, 100 pM - 50 pM, 90 pM - 50 pM, 80 pM - 50 pM, 70 pM - 50 pM, 60 pM - 50 pM, o incluso tan bajo como 50 pM.

En otra realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD80 con una CI_{50} en el intervalo de 1 pM a 1.5 μ M, inclusive; CI_{50} para la inhibición de la unión de CD28 a CD80. La CI_{50} puede estar en el intervalo de 1 pM a 1 μ M, 1 pM a 900 nM, 1 pM a 800 nM, 1 pM a 700 nM, 1 pM a 600 nM, 1 pM a 500 nM, 1 pM a 400 nM, 1 pM a 300 nM, 1 pM a 200 nM, 1 pM a 100 nM, 1 pM a 50 nM, 1 pM a 10 nM, 1 pM a 1 nM, 1 pM a 500 pM, 1 pM a 100 pM, 1 pM a 50 pM, 1 pM a 10 pM, o 1 pM a 5 pM. Intervalos aceptables adicionales incluyen, por ejemplo, 50 pM a 1 μ M, 100 pM a 500 nM, 125 pM a 250 nM, 150 pM a 200 nM, 150 pM a 100 nM, y 200 pM a 50 nM.

En otra realización, el anticuerpo de dominio inhibe la unión de CD28 a CD86 con una CI_{50} en el intervalo de 1 pM a 1.5 μ M, inclusive; CI_{50} para la inhibición de la unión de CD28 a CD86. La CI_{50} puede estar en el intervalo de 1 pM a 1 μ M, 1 pM a 900 nM, 1 pM a 800 nM, 1 pM a 700 nM, 1 pM a 600 nM, 1 pM a 500 nM, 1 pM a 400 nM, 1 pM a 300 nM, 1 pM a 200 nM, 1 pM a 100 nM, 1 pM a 50 nM, 1 pM a 10 nM, 1 pM a 1 nM, 1 pM a 500 pM, 1 pM a 100 pM, 1 pM a 50 pM, 1 pM a 10 pM, o 1 pM a 5 pM. Intervalos aceptables adicionales incluyen, por ejemplo, 50 pM a 1 μ M, 100 pM a 500 nM, 125 pM a 250 nM, 150 pM a 200 nM, 150 pM a 100 nM, y 200 pM a 50 nM.

La afinidad de unión a antígeno de un anticuerpo de dominio puede medirse convenientemente por resonancia de plasmón superficial (SPR) usando el sistema BIAcore (Pharmacia Biosensor, Piscataway, N.J.). En este método, el antígeno se acopla al chip BIAcore a concentraciones conocidas, y se introducen polipéptidos de dominio variable. La unión específica entre el polipéptido de dominio variable y el antígeno inmovilizado provoca concentración aumentada de proteína en la matriz del chip y un cambio en la señal SPR. Cambios en la señal SPR se registran comunidades de resonancia (UR) y se presentan con respecto al tiempo a lo largo del eje Y de un sensograma. La señal inicial se toma con disolvente solamente (por ejemplo, PBS) que pasa sobre el chip. La diferencia neta entre la señal inicial y la señal después de completarse la inyección del anticuerpo de dominio representa el valor de unión de una muestra dada. Para determinar la velocidad de disociación (K_{off}), la velocidad de asociación (K_{on}) y las constantes de velocidad de disociación (K_d), se usa el software de evaluación cinética BIAcore (por ejemplo, versión 2.1).

Por tanto, puede usarse SPR para controlar el antagonismo de la unión de CD28 a CD80 o CD86 por una preparación de anticuerpo de dominio midiendo el desplazamiento o inhibición de la unión de CD28 a CD80 o CD86 causada por la preparación de anticuerpo monovalente. SPR también puede usarse para controlar la dimerización, o en un aspecto, la ausencia de dimerización, que sucede mediante la región Fc en preparaciones de anticuerpo como se describe en este documento.

La alta afinidad es dependiente de la complementariedad entre una superficie del antígeno y las CDR del anticuerpo o fragmento de anticuerpo. La complementariedad se determina por el tipo y fuerza de las interacciones moleculares posibles entre partes de la diana y la CDR, por ejemplo, las potenciales interacciones iónicas, atracciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno u otras interacciones que pueden suceder. La CDR 3 tiende a contribuir más a las interacciones de unión a antígeno que las CDR 1 y 2, probablemente debido a su tamaño generalmente más grande, que proporciona mayor oportunidad para interacciones favorables en superficie. (Véase, por ejemplo, Padlan et al. (1994) Mol. Immunol. 31: 169-217; Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 904-917; y Chothia et al. (1985) J. Mol. Biol. 186: 651-663.) La alta afinidad indica apareamientos de anticuerpo de dominio/antígeno que tienen un alto grado de complementariedad, que está directamente relacionado con las estructuras del dominio variable y la diana.

Un anticuerpo de dominio puede unirse a otro anticuerpo de dominio para formar un heterodímero en que cada anticuerpo de dominio simple es capaz de unirse a un antígeno afín diferente. La fusión de anticuerpos de dominio en forma de heterodímeros, donde cada monómero se une a un antígeno diana diferente, puede producir un ligando específico dual capaz, por ejemplo, de formar puentes con los antígenos diana respectivos. Dichos ligandos específicos duales pueden usarse para dirigir citoquinas y otras moléculas que cooperan de forma sinérgica en

situaciones terapéuticas en el cuerpo de un organismo. Por tanto, un método para sinergizar la actividad de dos o más citoquinas, comprende administrar un heterodímero de anticuerpo específico dual capaz de unirse a las dos o más citoquinas.

- 5 Se describen clones de anticuerpo de dominio de unión a CD28, y clones con similitud o porcentaje de identidad sustancial de secuencia con los anticuerpos de dominio de la invención que también se unen al antígeno diana con alta afinidad. Como se usa en este documento, similitud o identidad "sustancial" de secuencia es al menos un 70 % de similitud o identidad.
- 10 Una medida adicional de la identidad o similitud es la capacidad de hibridar en condiciones altamente rigurosas de hibridación. Por tanto, una primera secuencia que codifica a un anticuerpo de dominio es sustancialmente similar a una segunda secuencia codificante si la primera secuencia hibrida con la segunda secuencia (o su complemento) en condiciones altamente rigurosas de hibridación (tal como las descritas por Sambrook et al., Molecular Cloning, Laboratory Manual, Cold Spring, Harbor Laboratory press, Nueva York). "Condiciones altamente rigurosas de hibridación" se refiere a hibridación en SSC 6X aproximadamente 45 °C, seguido por uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 0,1 % a 65 °C. "Condiciones muy altamente rigurosas de hibridación" se refiere a hibridación en fosfato sódico 0,5 M, SDS al 7 % a 65 °C, seguido por uno o más lavados a SSC 0,2X, SDS al 1 % a 65 °C.

En una realización, los anticuerpos de dominio de la presente invención incluyen:

- 20 1h-239-891 (SEQ ID NO: 476)
1h-239-89102 (SEQ ID NO: 533)
1h-239-89103 (SEQ ID NO: 534)
1h-239-89104 (SEQ ID NO: 535)
- 25 1h-239-891 (Q3C) (SEQ ID NO: 536)
1h-239-891 (S9C) (SEQ ID NO: 537)
1h-239-891 (R18C) (SEQ ID NO: 538)
1h-239-891 (G41C) (SEQ ID NO: 539)
1h-239-891 (K52C) (SEQ ID NO: 540)
- 30 1h-239-891 (K45C) (SEQ ID NO: 541)
1h-239-891 (S60C) (SEQ ID NO: 542)
1h-239-891 (D70C) (SEQ ID NO: 543)
1h-239-891 (T74C) (SEQ ID NO: 544)
1h-239-891 (Q79C) (SEQ ID NO: 545)
- 35 1h-239-891 (K103C) (SEQ ID NO: 546).

Otros anticuerpos de dominio descritos en este documento son:

- 40 1h-239-850 (SEQ ID NO: 58)
1h-35 (SEQ ID NO: 59)
1h-36 (SEQ ID NO: 60)
1h-79 (SEQ ID NO: 61)
1h-80 (SEQ ID NO: 62)
1h-83 (SEQ ID NO: 63)
- 45 1h-108 (SEQ ID NO: 64)
1h-203 (SEQ ID NO: 65)
1h-207 (SEQ ID NO: 66)
1h-238 (SEQ ID NO: 67)
1h-239 (SEQ ID NO: 68)
- 50 1h-18-1 (SEQ ID NO: 69)
1h-18-2 (SEQ ID NO: 70)
1h-18-3 (SEQ ID NO: 71)
1h-18-4 (SEQ ID NO: 72)
1h-18-5 (SEQ ID NO: 73)
- 55 1h-18-6 (SEQ ID NO: 74)
1h-28-1 (SEQ ID NO: 75)
1h-28-2 (SEQ ID NO: 76)
1h-31 (SEQ ID NO: 77)
1h-32 (SEQ ID NO: 78)
- 60 1h-33 (SEQ ID NO: 79)
1h-34 (SEQ ID NO: 80)
1h-35 (SEQ ID NO: 81)
1h-35-15 (SEQ ID NO: 82)
1h-35-2 (SEQ ID NO: 83)
- 65 1h-35-5 (SEQ ID NO: 84)
1h-35-7 (SEQ ID NO: 85)

	1h-35-9 (SEQ ID NO: 86)
	1h-36 (SEQ ID NO: 87)
	1h-36-1 (SEQ ID NO: 88)
	1h-36-2 (SEQ ID NO: 89)
5	1h-36-3 (SEQ ID NO: 90)
	1h-36-4 (SEQ ID NO: 91)
	1h-36-5 (SEQ ID NO: 92)
	1h-36-6 (SEQ ID NO: 93)
	1h-36-7 (SEQ ID NO: 94)
10	1h-38 (SEQ ID NO: 95)
	1h-39 (SEQ ID NO: 96)
	1h-69 (SEQ ID NO: 97)
	1h-70 (SEQ ID NO: 98)
	1h-71 (SEQ ID NO: 99)
15	1h-72 (SEQ ID NO: 100)
	1h-73 (SEQ ID NO: 101)
	1h-74 (SEQ ID NO: 102)
	1h-75 (SEQ ID NO: 103)
	1h-76 (SEQ ID NO: 104)
20	1h-77 (SEQ ID NO: 105)
	1h-78 (SEQ ID NO: 106)
	1h-79 (SEQ ID NO: 107)
	1h-79-1 (SEQ ID NO: 108)
	1h-79-10 (SEQ ID NO: 109)
25	1h-79-11 (SEQ ID NO: 110)
	1h-79-15 (SEQ ID NO: 111)
	1h-79-1505 (SEQ ID NO: 112)
	1h-79-1512 (SEQ ID NO: 113)
	1h-79-1519 (SEQ ID NO: 114)
30	1h-79-1520 (SEQ ID NO: 115)
	1h-79-16 (SEQ ID NO: 116)
	1h-79-17 (SEQ ID NO: 117)
	1h-79-18 (SEQ ID NO: 118)
	1h-79-19 (SEQ ID NO: 119)
35	1h-79-2 (SEQ ID NO: 120)
	1h-79-20 (SEQ ID NO: 121)
	1h-79-21 (SEQ ID NO: 122)
	1h-79-22 (SEQ ID NO: 123)
	1h-79-23 (SEQ ID NO: 124)
40	1h-79-24 (SEQ ID NO: 125)
	1h-79-25 (SEQ ID NO: 126)
	1h-79-26 (SEQ ID NO: 127)
	1h-79-27 (SEQ ID NO: 128)
	1h-79-28 (SEQ ID NO: 129)
45	1h-79-29 (SEQ ID NO: 130)
	1h-79-3 (SEQ ID NO: 131)
	1h-79-30 (SEQ ID NO: 132)
	1h-79-31 (SEQ ID NO: 133)
	1h-79-32 (SEQ ID NO: 134)
50	1h-79-4 (SEQ ID NO: 135)
	1h-79-5 (SEQ ID NO: 136)
	1h-79-6 (SEQ ID NO: 137)
	1h-79-7 (SEQ ID NO: 138)
	1h-79-8 (SEQ ID NO: 139)
55	1h-79-801 (SEQ ID NO: 140)
	1h-79-802 (SEQ ID NO: 141)
	1h-79-803 (SEQ ID NO: 142)
	1h-79-804 (SEQ ID NO: 143)
	1h-79-805 (SEQ ID NO: 144)
60	1h-79-806 (SEQ ID NO: 145)
	1h-79-807 (SEQ ID NO: 146)
	1h-79-808 (SEQ ID NO: 147)
	1h-79-809 (SEQ ID NO: 148)
	1h-79-810 (SEQ ID NO: 149)
65	1h-79-811 (SEQ ID NO: 150)
	1h-79-812 (SEQ ID NO: 151)

	1h-79-813 (SEQ ID NO: 152)
	1h-79-814 (SEQ ID NO: 153)
	1h-79-815 (SEQ ID NO: 154)
	1h-79-9 (SEQ ID NO: 155)
5	1h-80 (SEQ ID NO: 156)
	1h-80-1 (SEQ ID NO: 157)
	1h-80-10 (SEQ ID NO: 158)
	1h-80-11 (SEQ ID NO: 159)
	1h-80-12 (SEQ ID NO: 160)
10	1h-80-2 (SEQ ID NO: 161)
	1h-80-3 (SEQ ID NO: 162)
	1h-80-4 (SEQ ID NO: 163)
	1h-80-5 (SEQ ID NO: 164)
	1h-80-6 (SEQ ID NO: 165)
15	1h-80-7 (SEQ ID NO: 166)
	1h-80-8 (SEQ ID NO: 167)
	1h-80-9 (SEQ ID NO: 168)
	1h-81 (SEQ ID NO: 169)
	1h-82 (SEQ ID NO: 170)
20	1h-83 (SEQ ID NO: 171)
	1h-84 (SEQ ID NO: 172)
	1h-85 (SEQ ID NO: 173)
	1h-86 (SEQ ID NO: 174)
	1h-87 (SEQ ID NO: 175)
25	1h-88 (SEQ ID NO: 176)
	1h-89 (SEQ ID NO: 177)
	1h-90 (SEQ ID NO: 178)
	1h-107 (SEQ ID NO: 179)
	1h-108 (SEQ ID NO: 180)
30	1h-108-1 (SEQ ID NO: 181)
	1h-108-10 (SEQ ID NO: 182)
	1h-108-11 (SEQ ID NO: 183)
	1h-108-12 (SEQ ID NO: 184)
	1h-108-2 (SEQ ID NO: 185)
35	1h-108-3 (SEQ ID NO: 186)
	1h-108-4 (SEQ ID NO: 187)
	1h-108-5 (SEQ ID NO: 188)
	1h-108-6 (SEQ ID NO: 189)
	1h-108-7 (SEQ ID NO: 190)
40	1h-108-8 (SEQ ID NO: 191)
	1h-108-9 (SEQ ID NO: 192)
	1h-109 (SEQ ID NO: 193)
	1h-110 (SEQ ID NO: 194)
	1h-111 (SEQ ID NO: 195)
45	1h-116 (SEQ ID NO: 196)
	1h-200 (SEQ ID NO: 197)
	1h-201 (SEQ ID NO: 198)
	1h-202 (SEQ ID NO: 199)
	1h-203 (SEQ ID NO: 200)
50	1h-203-1 (SEQ ID NO: 201)
	1h-203-2 (SEQ ID NO: 202)
	1h-203-3 (SEQ ID NO: 203)
	1h-204 (SEQ ID NO: 204)
	1h-205 (SEQ ID NO: 205)
55	1h-207 (SEQ ID NO: 206)
	1h-208 (SEQ ID NO: 207)
	1h-209 (SEQ ID NO: 208)
	1h-217 (SEQ ID NO: 209)
	1h-218 (SEQ ID NO: 210)
60	1h-219 (SEQ ID NO: 211)
	1h-220 (SEQ ID NO: 212)
	1h-221 (SEQ ID NO: 213)
	1h-223 (SEQ ID NO: 214)
	1h-225 (SEQ ID NO: 215)
65	1h-227 (SEQ ID NO: 216)
	1h-228 (SEQ ID NO: 217)

	1h-229 (SEQ ID NO: 218)
	1h-231 (SEQ ID NO: 219)
	1h-232 (SEQ ID NO: 220)
	1h-233 (SEQ ID NO: 221)
5	1h-234 (SEQ ID NO: 222)
	1h-235 (SEQ ID NO: 223)
	1h-236 (SEQ ID NO: 224)
	1h-237 (SEQ ID NO: 225)
	1h-238 (SEQ ID NO: 226)
10	1h-239 (SEQ ID NO: 227)
	1h-239-8 (SEQ ID NO: 228)
	1h-239-804 (SEQ ID NO: 229)
	1h-239-807 (SEQ ID NO: 230)
	1h-239-809 (SEQ ID NO: 231)
15	1h-239-815 (SEQ ID NO: 232)
	1h-239-816 (SEQ ID NO: 233)
	1h-239-817 (SEQ ID NO: 234)
	1h-239-819 (SEQ ID NO: 235)
	1h-239-824 (SEQ ID NO: 236)
20	1h-239-828 (SEQ ID NO: 237)
	1h-239-829 (SEQ ID NO: 238)
	1h-239-832 (SEQ ID NO: 239)
	1h-239-833 (SEQ ID NO: 240)
	1h-239-837 (SEQ ID NO: 241)
25	1h-239-838 (SEQ ID NO: 242)
	1h-239-840 (SEQ ID NO: 243)
	1h-239-847 (SEQ ID NO: 244)
	1h-239-849 (SEQ ID NO: 245)
	1h-239-850 (SEQ ID NO: 246)
30	1h-239-851 (SEQ ID NO: 247)
	1h-239-856 (SEQ ID NO: 248)
	1h-239-857 (SEQ ID NO: 249)
	1h-239-859 (SEQ ID NO: 250)
	1h-239-861 (SEQ ID NO: 251)
35	1h-239-862 (SEQ ID NO: 252)
	1h-239-863 (SEQ ID NO: 253)
	1h-239-864 (SEQ ID NO: 254)
	1h-239-869 (SEQ ID NO: 255)
	1h-239-870 (SEQ ID NO: 256)
40	1h-239-871 (SEQ ID NO: 257)
	1h-239-872 (SEQ ID NO: 258)
	1h-239-873 (SEQ ID NO: 259)
	1h-239-874 (SEQ ID NO: 260)
	1h-239-875 (SEQ ID NO: 261)
45	1h-239-876 (SEQ ID NO: 262)
	1h-239-877 (SEQ ID NO: 263)
	1h-239-879 (SEQ ID NO: 264)
	1h-239-880 (SEQ ID NO: 265)
	1h-239-881 (SEQ ID NO: 266)
50	1h-239-882 (SEQ ID NO: 267)
	1h-239-883 (SEQ ID NO: 268)
	1h-239-885 (SEQ ID NO: 269)
	1h-239-886 (SEQ ID NO: 270)
	1h-239-887 (SEQ ID NO: 472)
55	1h-239-888 (SEQ ID NO: 473)
	1h-239-889 (SEQ ID NO: 474)
	1h-239-890 (SEQ ID NO: 475)
	1h-239-892 (SEQ ID NO: 477)
	1h-239-893 (SEQ ID NO: 478)
60	1h-239-894 (SEQ ID NO: 479)
	1h-239-895 (SEQ ID NO: 480)
	1h-239-896 (SEQ ID NO: 481)
	1h-239-897 (SEQ ID NO: 482)
	1h-239-898 (SEQ ID NO: 483)
65	1h-239-9 (SEQ ID NO: 271)
	1h-112 (SEQ ID NO: 397)

	1h-99-237 (SEQ ID NO: 272)
	1h-99-238 (SEQ ID NO: 273)
	1h-37 (SEQ ID NO: 274)
	1h-93 (SEQ ID NO: 275)
5	1h-99 (SEQ ID NO: 276)
	1h-4-1 (SEQ ID NO: 277)
	1h-4-2 (SEQ ID NO: 278)
	1h-4-3 (SEQ ID NO: 279)
	1h-4-4 (SEQ ID NO: 280)
10	1h-29 (SEQ ID NO: 281)
	1h-30 (SEQ ID NO: 282)
	1h-37 (SEQ ID NO: 283)
	1h-40 (SEQ ID NO: 284)
	1h-91 (SEQ ID NO: 285)
15	1h-92 (SEQ ID NO: 286)
	1h-93 (SEQ ID NO: 287)
	1h-93-1 (SEQ ID NO: 288)
	1h-93-2 (SEQ ID NO: 289)
	1h-93-201 (SEQ ID NO: 290)
20	1h-93-204 (SEQ ID NO: 291)
	1h-94 (SEQ ID NO: 292)
	1h-95 (SEQ ID NO: 293)
	1h-96 (SEQ ID NO: 294)
	1h-97 (SEQ ID NO: 295)
25	1h-98 (SEQ ID NO: 296)
	1h-99 (SEQ ID NO: 297)
	1h-99-1 (SEQ ID NO: 298)
	1h-99-2 (SEQ ID NO: 299)
	1h-99-201 (SEQ ID NO: 300)
30	1h-99-202 (SEQ ID NO: 301)
	1h-99-203 (SEQ ID NO: 302)
	1h-99-204 (SEQ ID NO: 303)
	1h-99-205 (SEQ ID NO: 304)
	1h-99-206 (SEQ ID NO: 305)
35	1h-99-207 (SEQ ID NO: 306)
	1h-99-208 (SEQ ID NO: 307)
	1h-99-209 (SEQ ID NO: 308)
	1h-99-210 (SEQ ID NO: 309)
	1h-99-211 (SEQ ID NO: 310)
40	1h-99-2112 (SEQ ID NO: 311)
	1h-99-2113 (SEQ ID NO: 312)
	1h-99-2114 (SEQ ID NO: 313)
	1h-99-2115 (SEQ ID NO: 314)
	1h-99-2116 (SEQ ID NO: 315)
45	1h-99-212 (SEQ ID NO: 316)
	1h-99-213 (SEQ ID NO: 317)
	1h-99-214 (SEQ ID NO: 640)
	1h-99-215 (SEQ ID NO: 318)
	1h-99-216 (SEQ ID NO: 319)
50	1h-99-217 (SEQ ID NO: 320)
	1h-99-218 (SEQ ID NO: 321)
	1h-99-219 (SEQ ID NO: 322)
	1h-99-220 (SEQ ID NO: 323)
	1h-99-221 (SEQ ID NO: 324)
55	1h-99-222 (SEQ ID NO: 325)
	1h-99-223 (SEQ ID NO: 326)
	1h-99-224 (SEQ ID NO: 327)
	1h-99-225 (SEQ ID NO: 328)
	1h-99-226 (SEQ ID NO: 329)
60	1h-99-227 (SEQ ID NO: 330)
	1h-99-228 (SEQ ID NO: 331)
	1h-99-229 (SEQ ID NO: 332)
	1h-99-230 (SEQ ID NO: 333)
	1h-99-231 (SEQ ID NO: 334)
65	1h-99-232 (SEQ ID NO: 335)
	1h-99-233 (SEQ ID NO: 336)

	1h-99-234 (SEQ ID NO: 337)
	1h-99-235 (SEQ ID NO: 338)
	1h-99-236 (SEQ ID NO: 339)
	1h-99-237 (SEQ ID NO: 340)
5	1h-99-238 (SEQ ID NO: 341)
	1h-99-241 (SEQ ID NO: 342)
	1h-99-243 (SEQ ID NO: 343)
	1h-99-244 (SEQ ID NO: 344)
	1h-99-245 (SEQ ID NO: 345)
10	1h-99-246 (SEQ ID NO: 346)
	1h-99-247 (SEQ ID NO: 347)
	1h-99-248 (SEQ ID NO: 348)
	1h-99-249 (SEQ ID NO: 349)
	1h-99-250 (SEQ ID NO: 350)
15	1h-99-251 (SEQ ID NO: 351)
	1h-99-252 (SEQ ID NO: 352)
	1h-99-253 (SEQ ID NO: 353)
	1h-99-254 (SEQ ID NO: 354)
	1h-99-255 (SEQ ID NO: 355)
20	1h-99-256 (SEQ ID NO: 356)
	1h-99-257 (SEQ ID NO: 357)
	1h-99-258 (SEQ ID NO: 358)
	1h-99-259 (SEQ ID NO: 359)
	1h-99-260 (SEQ ID NO: 360)
25	1h-99-261 (SEQ ID NO: 361)
	1h-99-263 (SEQ ID NO: 362)
	1h-99-264 (SEQ ID NO: 363)
	1h-99-265 (SEQ ID NO: 364)
	1h-99-266 (SEQ ID NO: 365)
30	1h-99-267 (SEQ ID NO: 366)
	1h-99-268 (SEQ ID NO: 367)
	1h-99-269 (SEQ ID NO: 368)
	1h-99-270 (SEQ ID NO: 369)
	1h-99-275 (SEQ ID NO: 370)
35	1h-99-276 (SEQ ID NO: 371)
	1h-99-277 (SEQ ID NO: 372)
	1h-99-278 (SEQ ID NO: 373)
	1h-99-297 (SEQ ID NO: 374)
	1h-99-6 (SEQ ID NO: 375)
40	1h-99-11 (SEQ ID NO: 376)
	1h-99-13 (SEQ ID NO: 377)
	1h-99-14 (SEQ ID NO: 378)
	1h-99-15 (SEQ ID NO: 379)
	1h-100 (SEQ ID NO: 380)
45	1h-101 (SEQ ID NO: 381)
	1h-102 (SEQ ID NO: 382)
	1h-103 (SEQ ID NO: 383)
	1h-104 (SEQ ID NO: 384)
	1h-105 (SEQ ID NO: 385)
50	1h-106 (SEQ ID NO: 386)
	1h-113 (SEQ ID NO: 387)
	1h-114 (SEQ ID NO: 388)
	1h-115 (SEQ ID NO: 389)
	1h-117 (SEQ ID NO: 390)
55	1h-118 (SEQ ID NO: 391)
	1h-119 (SEQ ID NO: 392)
	1h-212 (SEQ ID NO: 393)
	1h-212-1 (SEQ ID NO: 394)
	1h-213 (SEQ ID NO: 395)
60	1h-230 (SEQ ID NO: 396)
	1h-99-262 (SEQ ID NO: 398)
	1h-239-89101 (SEQ ID NO: 532)
	1h-239-89201 (SEQ ID NO: 547)
	1h-239-89202 (SEQ ID NO: 548)
65	1h-239-89203 (SEQ ID NO: 549)
	1h-239-89204 (SEQ ID NO: 550)

	1h-239-89205 (SEQ ID NO: 551)
	1h-239-89206 (SEQ ID NO: 552)
	1h-239-89207 (SEQ ID NO: 553)
	1h-239-89208 (SEQ ID NO: 554)
5	1h-239-89209 (SEQ ID NO: 555)
	1h-239-89210 (SEQ ID NO: 556)
	1h-239-89211 (SEQ ID NO: 557)
	1h-239-89212 (SEQ ID NO: 558)
	1h-239-89213 (SEQ ID NO: 559)
10	1h-239-89214 (SEQ ID NO: 560)
	1h-239-89215 (SEQ ID NO: 561)
	1h-239-89216 (SEQ ID NO: 562)
	1h-239-89217 (SEQ ID NO: 563)
	1h-239-89227 (SEQ ID NO: 564)
15	1h-239-89228 (SEQ ID NO: 565)
	1h-239-89229 (SEQ ID NO: 566)
	1h-239-89230 (SEQ ID NO: 567)
	1h-239-89231 (SEQ ID NO: 568)
	1h-239-89232 (SEQ ID NO: 569)
20	1h-239-89233 (SEQ ID NO: 570)
	1h-239-89234 (SEQ ID NO: 571)
	1h-239-89218 (SEQ ID NO: 572)
	1h-239-89219 (SEQ ID NO: 573)
	1h-239-89220 (SEQ ID NO: 574)
25	1h-239-89221 (SEQ ID NO: 575)
	1h-239-89222 (SEQ ID NO: 576)
	1h-239-89223 (SEQ ID NO: 577)
	1h-239-89224 (SEQ ID NO: 578)
	1h-239-89225 (SEQ ID NO: 579)
30	1h-239-89226 (SEQ ID NO: 580)
	1h-239-89235 (SEQ ID NO: 581)
	1h-239-89236 (SEQ ID NO: 582)
	1h-239-89237 (SEQ ID NO: 583)
	1h-239-89238 (SEQ ID NO: 584)
35	1h-239-89239 (SEQ ID NO: 585)
	1h-239-89240 (SEQ ID NO: 586)
	1h-239-89241 (SEQ ID NO: 587)
	1h-239-89242 (SEQ ID NO: 588)
	1h-239-89243 (SEQ ID NO: 589)
40	1h-239-89244 (SEQ ID NO: 590)
	1h-239-89245 (SEQ ID NO: 591)
	1h-239-89246 (SEQ ID NO: 592)
	1h-239-89247 (SEQ ID NO: 593)
	1h-239-89248 (SEQ ID NO: 594)
45	1h-239-89249 (SEQ ID NO: 595)
	1h-239-89250 (SEQ ID NO: 596)
	1h-99-23701 (SEQ ID NO: 597)
	1h-99-23702 (SEQ ID NO: 598)
	1h-99-23703 (SEQ ID NO: 599)
50	1h-99-23704 (SEQ ID NO: 600)
	1h-99-23705 (SEQ ID NO: 601)
	1h-99-23706 (SEQ ID NO: 602)
	1h-99-23707 (SEQ ID NO: 603)
	1h-99-23708 (SEQ ID NO: 604)
55	1h-99-23709 (SEQ ID NO: 605)
	1h-99-23710 (SEQ ID NO: 606)
	1h-99-23711 (SEQ ID NO: 607)
	1h-99-23712 (SEQ ID NO: 608)
	1h-99-23713 (SEQ ID NO: 609)
60	1h-99-23714 (SEQ ID NO: 610)
	1h-99-23715 (SEQ ID NO: 611)
	1h-99-23716 (SEQ ID NO: 612)
	1h-99-23717 (SEQ ID NO: 613)
	1h-99-23718 (SEQ ID NO: 614)
65	1h-99-23719 (SEQ ID NO: 615)
	1h-99-23720 (SEQ ID NO: 616)

1h-99-23721 (SEQ ID NO: 617)

1h-99-23722 (SEQ ID NO: 618)

1h-99-23723 (SEQ ID NO: 619)

1h-99-23724 (SEQ ID NO: 620)

5 1h-99-23725 (SEQ ID NO: 621)

1h-99-23726 (SEQ ID NO: 622)

1h-99-23727 (SEQ ID NO: 623)

1h-99-23728 (SEQ ID NO: 624)

1h-99-23729 (SEQ ID NO: 625)

10 1h-99-23730 (SEQ ID NO: 626)

1h-99-23731 (SEQ ID NO: 627)

1h-99-23732 (SEQ ID NO: 628)

1h-99-23733 (SEQ ID NO: 629)

1h-99-23734 (SEQ ID NO: 630)

15 1h-99-23735 (SEQ ID NO: 631)

1h-99-23736 (SEQ ID NO: 632)

1h-99-23738 (SEQ ID NO: 633)

1h-99-23739 (SEQ ID NO: 634)

1h-99-23737 (SEQ ID NO: 635).

20

Los anticuerpos de dominio de la presente invención tienen las siguientes CDR:

1h-239-891 CDR1 (SEQ ID NO: 636),

1h-239-891 CDR2 (SEQ ID NO: 637), y

25 1h-239-891 CDR3 (SEQ ID NO: 638).

4. Ensayos para actividades de CD28

30 El anticuerpo de dominio descrito en este documento se une a CD28 aunque no agoniza sustancialmente la señalización de CD28. La activación de la ruta de CD28 manifiesta varios resultados diferentes que pueden medirse para evaluar el efecto de un anticuerpo de dominio dado sobre la actividad de la ruta. Sin embargo, para la evaluación de la función antagonista o agonista de los anticuerpos de dominio descritos en este documento, puede usarse al menos uno de los siguientes ensayos de CD28.

35 En una realización, se mide la activación de células T. En el ensayo, se estimulan células T CD3 positivas humanas con células CHO transfectadas anti-CD3 más que expresan CD28 o CD86. Esto provoca la proliferación de las células T y es dependiente de CD28 ya que los anticuerpos de dominio bloquean la respuesta de proliferación.

40 En otra realización, se mide la inducción de la proliferación de células T y la inducción de secreción de citoquinas. El ensayo comprende la estimulación de células T CD3 positivas humanas con mAb 9.3 anti-CD28 (Gibson, et al. (1996) J. Biol. Chem., 271: 7079-7083). Esto provoca la regulación positiva de la señalización mediada por el receptor de células T y la secreción de citoquinas y es dependiente de CD28, ya que mAb 9.3 bloquea la respuesta de proliferación. Las citoquinas secretadas que pueden medirse incluyen, aunque sin limitación, GM-CSF, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12 IL-13, IL-15, IL-17, IL-21, IL-22, IL-24, TGF β , TNF- α , TNF- β , IFN- α , IFN- β , IFN- γ . Una o
45 más de dichas citoquinas pueden detectarse y/o medirse de acuerdo con la descripción expuesta en este documento.

50 Como se expone en otra parte en este documento, un ensayo para la actividad de CD28 también puede incluir la evaluación de la actividad de CTLA4. En particular, un anticuerpo de dominio de acuerdo con la presente invención no inhibe la inhibición mediada por CTLA4 de la función de células T, incluyendo la inhibición de la señalización mediada por el receptor de células T, la inhibición de la proliferación de células T, y la inhibición de la secreción de citoquinas.

55 Se entenderá, sobre la base de la descripción de este documento, que los anticuerpos de dominio expuestos en este documento pueden poseer múltiples funciones y actividades, y por lo tanto, pueden ensayarse por múltiples ensayos distintos. Como se expone en detalle en otra parte en este documento, los anticuerpos de dominio tienen múltiples características definitorias (por ejemplo, afinidad de unión a CD28, identidad de dominio de CDR, y secuencia de aminoácidos, entre otras), y por lo tanto, cada anticuerpo de dominio distinto puede caracterizarse de múltiples modos y a través de múltiples parámetros. La caracterización de cada uno de dichos anticuerpos de dominio, en
60 solitario o junto con la actividad y/o propiedades de unión a CD28 del anticuerpo de dominio, por lo tanto puede proporcionar características de identificación únicas para el anticuerpo de dominio.

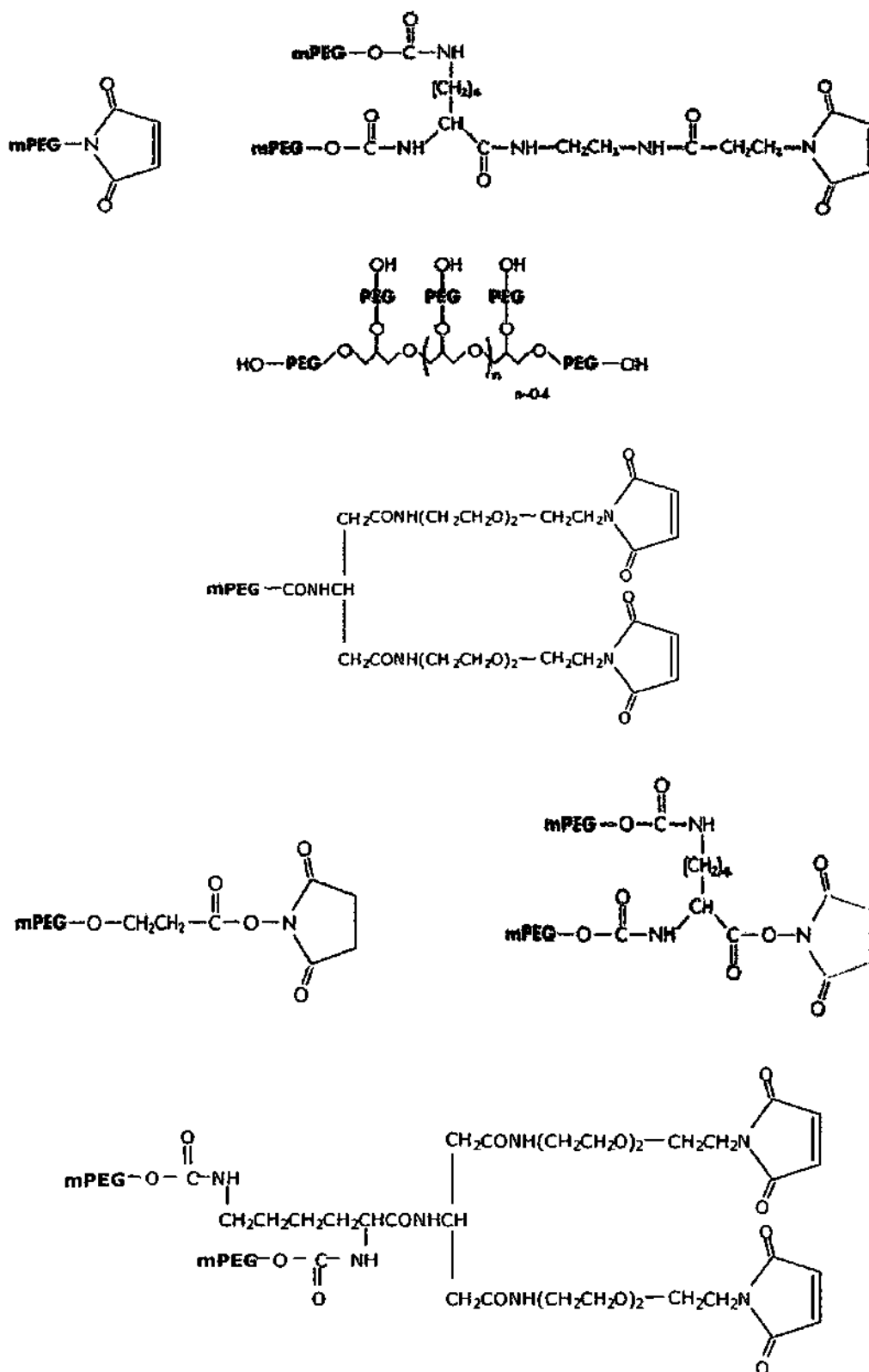
5. PEGilación de anticuerpos de dominio

65 También en el alcance de la presente invención están los anticuerpos de dominio PEGilados que tienen semi-vida aumentada y en un aspecto, también resistencia a la degradación sin pérdida en la actividad (por ejemplo, afinidad

de unión) respecto a anticuerpos de dominio no PEGilados.

Se conoce en la técnica la PEGilación tanto específica de sitio como aleatoria de moléculas proteicas (véase, por ejemplo, Zalipsky y Lee, *Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications* (1992) pág. 347-370, Plenum, NY; Goodson y Katre (1990) *Bio/Technology*, 8: 343; Hershfield et al. (1991) *PNAS* 88: 7185). Más específicamente, se ha descrito PEGilación aleatoria de moléculas de anticuerpo en restos de lisina y derivados tiolados (Ling y Mattiasson (1983) *Immunol. Methods* 59: 327; Wilkinson et al. (1987) *Immunol. Letters*, 15: 17; Kitamura et al. (1991) *Cancer Res.* 51: 4310; Delgado et al. (1996) *Br. J. Cancer*, 73: 175; Pedley et al. (1994) *Br. J. Cancer*, 70: 1126).

Por consiguiente, los anticuerpos de dominio de acuerdo con este aspecto pueden acoplarse, usando métodos conocidos en la técnica, a moléculas poliméricas (en un aspecto, PEG) útiles para conseguir la semi-vida aumentada y propiedades de resistencia a degradación abarcadas en este documento. Los restos poliméricos que pueden utilizarse pueden ser de origen sintético o natural e incluyen, aunque sin limitación, polímeros de cadena lineal o ramificada de polialquileño, polialquilenilo o polioxialquileño, o un polisacárido ramificado o no ramificado tal como homo o heteropolisacárido. Ejemplos de polímeros sintéticos que pueden usarse incluyen poli(etilenglicol) (PEG) de cadena lineal o ramificada, poli(propilenglicol), o poli(alcohol vinílico) y derivados o formas sustituidas de las mismas. Los polímeros sustituidos útiles incluyen PEG sustituido, incluyendo metoxi(polietilenglicol). Los restos poliméricos de origen natural que pueden usarse en este documento además de o en lugar de PEG incluyen lactosa, amilosa, dextrano, o glucógeno, así como derivados de los mismos que serían reconocidos por un experto en la materia. Las formas derivatizadas de moléculas poliméricas como se expone en este documento incluyen, por ejemplo, derivados que tienen restos adicionales o grupos reactivos presentes en los mismos para permitir la interacción con restos de aminoácido de los anticuerpos de dominio descritos en este documento. Dichos derivados incluyen ésteres activos de N-hidroxisuccinimida (NHS), polímeros de propionato de succinimidilo, y agentes reactivos selectivos de sulfidrolo tales como maleimida, vinil sulfona, y tiol. Los polímeros derivatizados incluyen, aunque sin limitación, polímeros PEG que tienen las fórmulas: PEG-O-CH₂CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-O-CH₂-NHS; PEG-O-CH₂CH₂-CO₂-NHS; PEG-S-CH₂CH₂-CO-NHS; PEG-O₂CNH-CH(R)-CO₂-NHS; PEG-NHCO-CH₂CH₂-CO-NHS; y PEG-O-CH₂-CO₂-NHS; donde R es (CH₂)₄NHCO₂(mPEG). Los polímeros de PEG útiles como se expone en este documento pueden ser moléculas lineales, o pueden estar ramificadas donde están presentes múltiples restos de PEG en un único polímero. Los derivados útiles de PEG incluyen, aunque sin limitación, mPEG-MAL, mPEG2-MAL, mPEG-(MAL)², PEG multi-brazo, mPEG-SPA, mPEG2-NHS, y mPEG2-(MAL)², ilustrados a continuación:



El grupo reactivo (por ejemplo, MAL, NHS, SPA, VS, o Tiol) pueden unirse directamente al polímero de PEG o pueden unirse a PEG mediante una molécula enlazadora.

5

El tamaño de los polímeros útiles expuestos en este documento puede estar en el intervalo entre aproximadamente 500 Da a 60 kD, por ejemplo, entre aproximadamente 1000 Da y 60 kD, 10 kD y 60 kD, 20 kD y 60 kD, 30 kD y 60 kD, 40 kD y 60 kD, y hasta entre 50 kD y 60 kD. Los polímeros usados en este documento, particularmente PEG,

pueden ser polímeros de cadena lineal o pueden poseer una conformación ramificada. Dependiendo de la combinación de peso molecular y conformación, las moléculas poliméricas útiles expuestas en este documento, cuando están unidas a un anticuerpo de dominio, producirán una molécula que tiene un tamaño hidrodinámico promedio entre aproximadamente 24 y 500 kD. El tamaño hidrodinámico de una molécula polimérica usada en este documento se refiere al tamaño aparente de una molécula (por ejemplo, una molécula proteica) basado en la difusión de la molécula a través de una solución acuosa. La difusión, o movimiento de una proteína a través de solución, puede procesarse para derivar un tamaño aparente de la proteína, donde el tamaño se da por el radio de Stokes o radio hidrodinámico de la partícula proteica. El "tamaño hidrodinámico" de una proteína depende tanto de la masa como de la forma (conformación), de modo que dos proteínas que tienen la misma masa molecular pueden tener tamaños hidrodinámicos diferentes basados en la conformación global de la proteína. El tamaño hidrodinámico de un anticuerpo de dominio unido a PEG, por ejemplo, un anticuerpo de dominio como se describe en este documento, puede estar en el intervalo de aproximadamente 24 kD a 500 kD; 30 a 500 kD; 40 a 500 kD; 50 a 500 kD; 100 a 500 kD; 150 a 500 kD; 200 a 500 kD; 250 a 500 kD; 300 a 500 kD; 350 a 500 kD; 400 a 500 kD, y 450 a 500 kD. En una realización a modo de ejemplo, el tamaño hidrodinámico de un anticuerpo de dominio PEGilado como se describe en este documento es de aproximadamente 30 a 40 kD; 70 a 80 kD o 200 a 300 kD. El tamaño de una molécula polimérica unida a un anticuerpo de dominio por tanto puede variar dependiendo de la aplicación deseada. Por ejemplo, cuando el anticuerpo de dominio PEGilado se pretende para abandonar la circulación y entrar en tejidos periféricos, es deseable mantener el tamaño del polímero unido bajo para facilitar la extravasación desde el torrente sanguíneo. Como alternativa, cuando se desea que el anticuerpo de dominio PEGilado permanezca en la circulación durante un periodo de tiempo más largo, puede usarse un polímero de mayor peso molecular (por ejemplo, un polímero de 30 a 60 kD).

Las moléculas poliméricas (PEG) útiles como se exponen en este documento pueden unirse a anticuerpo de dominio usando métodos que son bien conocidos en la técnica. La primera etapa en la unión de PEG u otro resto polimérico a un anticuerpo de dominio es la sustitución de los grupos finales hidroxilo del polímero de PEG por grupos funcionales que contienen electrófilos. Particularmente, los polímeros de PEG se unen a restos de cisteína o lisina presentes en el anticuerpo de dominio. Los restos de cisteína y lisina pueden ser de origen natural, o pueden diseñarse por ingeniería en la molécula de anticuerpo de dominio. Por ejemplo, los restos de cisteína pueden diseñarse por ingeniería recombinante en el extremo C-terminal de los anticuerpos de dominio, o pueden sustituirse restos en localizaciones específicas accesibles a disolvente en el anticuerpo de dominio con cisteína o lisina. En una realización, se une un resto de PEG a un resto de cisteína que está presente en la región bisagra en el extremo C-terminal de un anticuerpo de dominio.

En otra realización, se une un resto de PEG u otro polímero a un resto de cisteína o lisina que es de origen natural o está modificado por ingeniería en el extremo N-terminal de un anticuerpo de dominio como se expone en este documento. En una realización adicional más, se une un resto de PEG u otro polímero a un anticuerpo de dominio como se expone en este documento en un resto de cisteína o lisina (de origen natural o modificado por ingeniería) que está al menos 2 restos desde (por ejemplo, interno a) el extremo C- y/o N-terminal del anticuerpo de dominio.

En una realización, el polímero o polímeros de PEG se unen a uno o más restos de cisteína o lisina presentes en una región flanqueante (FW) o una o más CDR heterólogas de un anticuerpo de dominio. Las CDR y regiones flanqueantes (por ejemplo, CDR1-CDR3 y FW1-FW4) son aquellas regiones del anticuerpo de dominio como se define en la base de datos de Kabat de secuencias de proteínas de interés inmunológico (Kabat et al. (1991) *Sequences of Immunological Interest*, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.). Generalmente, un polímero de PEG puede unirse a un resto de cisteína o lisina en el segmento flanqueante V_H DP47, o el segmento flanqueante V_K DPK9. Los restos de cisteína y/o lisina de DP47 que pueden unirse a PEG descrito en este documento incluyen la cisteína en las posiciones 22, o 96 y la lisina en las posiciones 43, 65, 76, o 98 de la SEQ ID NO: 641. Los restos de cisteína y/o lisina de DPK9 que pueden unirse a PEG descrito en este documento incluyen los restos de cisteína en las posiciones 23, u 88 y los restos de lisina en las posiciones 39, 42, 45, 103, o 107 de la SEQ ID NO: 643. (La secuencia de DPK9 de la SEQ ID NO: 643 es de 95 aminoácidos de longitud; sin embargo, se entiende en la técnica que los restos 103 y 107 se proporcionan por la secuencia codificada por el segmento génico J, cuando está fusionado a la secuencia de DPK9). Además, pueden unirse restos específicos de cisteína o lisina a PEG en la región flanqueante canónica V_H DP38, o DP45.

Además, pueden mutarse sitios específicos accesibles a disolvente en el anticuerpo de dominio que no son restos de cisteína o lisina de origen natural en una cisteína o lisina para unión de un polímero de PEG. Los restos accesibles a disolvente en cualquier anticuerpo de dominio dado pueden determinarse usando métodos conocidos en la técnica tales como análisis de la estructura cristalina del anticuerpo de dominio. Por ejemplo, usando la estructura cristalina resuelta del dAb V_H HEL4 (SEQ ID NO: 399; un anticuerpo de dominio que se une a lisozima de huevo de gallina), se han identificado los restos Gln-13, Pro-14, Gly-15, Pro-41, Gly-42, Lys-43, Asp-62, Lys-65, Arg-87, Ala-88, Glu-89, Gln-112, Leu-115, Thr-117, Ser-119, y Ser-120 como accesibles a disolvente, y como se describe en este documento, serían candidatos atractivos para mutación en restos de cisteína o lisina para la unión de un polímero de PEG. Además, usando la estructura cristalina resuelta del anticuerpo de dominio ficticio V_K (SEQ ID NO: 400), se han identificado los restos Val-15, Pro-40, Gly-41, Ser-56, Gly-57, Ser-60, Pro-80, Glu-81, Gln-100, Lys-107, y Arg-108 como accesibles a disolvente, y como se describe en este documento, serían candidatos atractivos para mutación en restos de cisteína o lisina para la unión de un polímero de PEG. En una realización

descrita en este documento, se une un polímero de PEG a múltiples restos de cisteína o lisina accesibles a disolvente, o a restos accesibles a disolvente que se ha mutado en un resto de cisteína o lisina. Como alternativa, se une solamente un resto accesible a disolvente a PEG, cuando el anticuerpo de dominio particular solamente posee una cisteína o lisina accesible a disolvente (o resto modificado en una cisteína o lisina) o cuando se selecciona un resto particular accesible a disolvente entre varios de estos restos para PEGilación.

La secuencia de aminoácidos primaria de HEL4 (SEQ ID NO: 399):

```

1  EVQLLES GGG LVQPGGSLRL SCAASGFRIS DEDMGWVRQA PGKGLEWVSS
51  IYGPSGSTYY ADSVKGRFTI SRDnskntly LQMNSLRAED TAVYYCASAL
101 EPLSEPLGFW GQGTLVTVSS

```

La secuencia de aminoácidos primaria de V_k ficticio (SEQ ID NO: 400):

```

1  DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSI SYLNWYQQKPK GKAPKLLIYA
51  ASSLQSGVPS RFGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ SYSTPNTFGQ
101 GTKVEIKR

```

Varios esquemas de unión de PEG descritos en este documento están proporcionados por la empresa Nektar (San Carlos, CA). Por ejemplo, cuando se desea la unión de PEG u otro polímero a un resto de lisina, pueden usarse ésteres activos de polímeros de PEG que se han derivatizado con N-hidroxilsuccinimida, tal como propionato de succinimidilo. Cuando se pretende la unión a un resto de cisteína, pueden usarse polímeros de PEG que se han derivatizado con reactivos selectivos de sulfhidrilo tales como maleimida, vinil sulfona, o tioles. Otros ejemplos de realizaciones específicas de derivados de PEG que pueden usarse como se describe en este documento para generar anticuerpos PEGilados pueden encontrarse en el catálogo Nektar (disponible en la world wide web en nektar.com). Además, pueden usarse varias formas derivatizadas de PEG como se describe en este documento para facilitar la unión del polímero de PEG a un anticuerpo de dominio. Los derivados de PEG descritos en este documento incluyen, aunque sin limitación, PEG-succinato de succinimidilo, PEG unido a uretano, fenilcarbonato de PEG, carbonato de PEG succinimidilo, PEG-carboximetil azida, PEG anhidro dimetilmaleico, derivados ditiocarbonato de PEG, PEG-tresilatos (2,2,2-trifluoroetanosulfonatos), imidoésteres de mPEG, y otros como se describe en Zalipsky y Lee, (1992) ("Use of functionalized poly(ethylene glycol)s for modification of peptides" en *Poly(Ethylene Glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications*, J. Milton Harris, Ed., Plenum Press, NY).

Una composición de anticuerpo de dominio puede comprender el anticuerpo de dominio y el polímero de PEG donde la relación del polímero de PEG al anticuerpo de dominio es una relación molar de al menos 0,25:1. La relación molar del polímero de PEG al anticuerpo de dominio puede ser alternativamente 0,33:1 o mayor o 0,5:1 o mayor.

6. Modificación de anticuerpos de dominio

6.1. Diversificación de la secuencia canónica

Habiendo seleccionado varias conformaciones de cadena principal conocidas o, en un aspecto, una única conformación de cadena principal conocida, pueden construirse los ligandos descritos en este documento o bibliotecas para su uso en este documento variando el sitio de unión de la molécula para generar un repertorio con diversidad estructural y/o funcional. Esto significa que se generan variantes de modo que posean suficiente diversidad en su estructura y/o en su función de modo que sean capaces de proporcionar un intervalo de actividades.

La diversidad deseada se genera normalmente variando la molécula seleccionada en una o más posiciones. Las posiciones a cambiar pueden elegirse de forma aleatoria o en un aspecto se seleccionan. La variación entonces puede conseguirse por aleatorización, durante la cual se reemplaza el aminoácido residente por cualquier aminoácido o análogo del mismo, natural o sintético, que produzca una cantidad muy grande de variantes o reemplazando el aminoácido residente con uno o más de un subconjunto definido de aminoácidos, produciendo una cantidad más limitada de variantes.

Se ha informado de diversos métodos para introducir dicha diversidad. Puede usarse PCR propensa a errores (Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol., 226: 889), mutagénesis química (Deng et al. (1994) J. Biol. Chem., 269: 9533) o cepas bacterianas mutadoras (Low et al. (1996) J. Mol. Biol., 260: 359) para introducir mutaciones aleatorias en los genes que codifican la molécula. Los métodos para mutar posiciones seleccionadas son bien conocidos en la técnica e incluyen el uso de oligonucleótidos desapareados u oligonucleótidos degenerados, con o sin el uso de PCR. Por ejemplo, se han creado varias bibliotecas de anticuerpos sintéticos dirigiendo mutaciones a los bucles de unión a antígeno. La región H3 de un Fab humano de unión a toxoide tetánico se ha aleatorizado para crear un intervalo de nuevas especificidades de unión (Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 89: 4457). Las regiones H3 y L3 aleatorias o semi-aleatorias se han añadido a segmentos génicos V de línea germinal para

producir bibliotecas grandes con regiones flanqueantes no mutadas (Hoogenboom y Winter (1992) J. Mol. Biol., 227: 381; Barbas et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 89: 4457; Nissim et al. (1994) EMBO J., 13: 692; Griffiths et al. (1994) EMBO J., 13: 3245; De Kruif et al. (1995) J. Mol. Biol., 248: 97). Dicha diversificación se ha ampliado para incluir algunos o todos los otros bucles de unión a antígeno (Cramer et al. (1996) Nature Med., 2: 100; Riechmann et al. (1995) Bio/Technology, 13: 475; Morphosys, documento WO97/08320, *supra*).

Como la aleatorización de bucles tiene el potencial de crear aproximadamente más de 10^5 estructuras para H3 solamente y una cantidad igualmente grande de variantes para los otros cinco bucles, no es factible usar tecnología actual de transformación o incluso usar sistemas sin células para producir una biblioteca que represente todas las posibles combinaciones. Por ejemplo, en una de las bibliotecas más grandes construidas hasta la fecha, se generaron 6×10^{10} anticuerpos diferentes, que es solamente una fracción de la diversidad potencial para una biblioteca de este diseño (Griffiths et al. (1994) *supra*).

En una realización, se diversifican solamente aquellos restos que están directamente implicados en la creación o modificación de la función deseada de la molécula. Para muchas moléculas, la función será unión a una diana y por lo tanto la diversidad debe concentrarse en el sitio de unión diana, impidiendo al mismo tiempo cambiar los restos que son cruciales para el empaquetado global de la molécula o para mantener la conformación de cadena principal elegida.

6.1.1. Diversificación de la secuencia canónica aplicada a dominios de anticuerpo

En el caso de los ligandos descritos en este documento, el sitio de unión para la diana es muy a menudo el sitio de unión a antígeno. Por tanto, en un aspecto, bibliotecas de o para el ensamblaje de ligandos de anticuerpo en que solamente se varían aquellos restos en el sitio de unión a antígeno. Estos restos son extremadamente diversos en el repertorio de anticuerpos humanos y se sabe que hacen contactos en complejos anticuerpo/antígeno de alta resolución. Por ejemplo, en L2 se sabe que las posiciones 50 y 53 son diversas en anticuerpos de origen natural y se observa que hacen contacto con el antígeno. En contraste, el enfoque convencional habría sido diversificar todos los restos en la correspondiente región determinante de complementariedad (CDR1) como se define por Kabat et al. (Kabat et al., 1991, Sequences of Immunological Interest, 5ª ed. U.S. Dept. Health & Human Services, Washington, D.C.), unos siete restos en comparación con los dos diversificados en la biblioteca para su uso como se describe en este documento. Esto representa una mejora significativa en términos de la diversidad funcional necesaria para crear un intervalo de especificidades de unión a antígeno.

En la naturaleza, la diversidad de anticuerpos es el resultado de dos procesos: recombinación somática de los segmentos génicos V, D, y J de línea germinal para crear un repertorio primario virgen (la llamada diversidad de línea germinal y de unión) e hipermutación somática de los genes V reordenados resultantes. El análisis de secuencias de anticuerpos humanos ha demostrado que la diversidad en el repertorio primario se centra en el centro del sitio de unión a antígeno mientras que la hipermutación somática extiende la diversidad hasta regiones en la periferia del sitio de unión a antígeno que están altamente conservadas en el repertorio primario (véase, Tomlinson et al. (1996) J. Mol. Biol., 256: 813). Esta complementariedad probablemente ha evolucionado como estrategia eficaz para buscar espacio de secuencia y, aunque es aparentemente única para los anticuerpos, puede aplicarse fácilmente a otros repertorios de polipéptidos. Los restos que se varían son un subconjunto de aquellos que forman el sitio de unión para la diana. Se diversifican conjuntos diferentes (incluyendo solapantes) de restos en el sitio de unión diana en diferentes fases durante la selección, si se desea.

En el caso de un repertorio de anticuerpos, se crea un repertorio inicial "virgen" donde algunos, sino todos, los restos en el sitio de unión a antígeno están diversificados. Como se usa en este documento en este contexto, el término "virgen" se refiere a moléculas de anticuerpo que no tienen diana predeterminada. Estas moléculas se parecen a aquellas que están codificadas por los genes de inmunoglobulina de un individuo que no ha experimentado diversificación inmunitaria, como es el caso con individuos fetales y recién nacidos, cuyos sistemas inmunitarios aún no se han expuesto por una amplia diversidad de estímulos antígenicos. Este repertorio después se selecciona frente a un intervalo de antígenos o epítomos. Si fuera necesario, entonces puede introducirse diversidad adicional fuera de la región diversificada en el repertorio inicial. Este repertorio madurado puede seleccionarse para función, especificidad o afinidad modificada.

Se describen en este documento dos repertorios vírgenes diferentes de dominios de unión para la construcción de ligandos, o una biblioteca virgen de ligandos, en que algunos o todos los restos en el sitio de unión a antígeno están variados. La biblioteca "primaria" imita el repertorio primario natural, con diversidad restringida a restos en el centro del sitio de unión a antígeno que son diversos en los segmentos génicos V de línea germinal (diversidad de línea germinal) o se han diversificado durante el proceso de recombinación (diversidad de unión). Esos restos que están diversificados incluyen, aunque sin limitación, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H96, H97, H98, L50, L53, L91, L92, L93, L94, y L96. En la biblioteca "somática", la diversidad está restringida a restos que se diversifican durante el proceso de recombinación (diversidad de unión) o están muy mutados de forma somática). Esos restos que están diversificados incluyen, aunque sin limitación: H31, H33, H35, H95, H96, H97, H98, L30, L31, L32, L34, y L96. Todos los restos enumerados anteriormente como adecuados para diversificación en estas bibliotecas se sabe que hacen contactos en uno o más complejos anticuerpo/antígeno. Como en ambas bibliotecas no todos los restos

en el sitio de unión a antígeno están variados, se incorpora diversidad adicional durante la selección variando los restos restantes, si se desea hacerlo. Será obvio para un experto en la materia que puede usarse cualquier subconjunto de cualquiera de estos restos (o restos adicionales que comprenden el sitio de unión a antígeno) para la diversificación inicial y/o posterior del sitio de unión a antígeno.

En la construcción de bibliotecas para su uso como se describe en este documento, la diversificación de posiciones elegidas se consigue normalmente a nivel de ácido nucleico, alterando la secuencia codificante que especifica la secuencia del polipéptido de modo que pueda incorporarse una cantidad de posibles aminoácidos ((los 20 o un subconjunto de los mismos) en esa posición. Usando la nomenclatura IUPAC, el codón más versátil es NNK, que codifica todos los aminoácidos así como el codón de parada TAG. El codón NNK se usa, en un aspecto, para introducir la diversidad requerida. Otros codones que consiguen los mismos fines también son de uso, incluyendo el codón NNN, que conduce a la producción de los codones adicionales de parada TGA y TAA.

Una característica de la diversidad de cadena lateral en el sitio de unión a antígeno de anticuerpos humanos es una desviación pronunciada que favorece ciertos restos de aminoácido. Si la composición de aminoácidos de las diez posiciones más diversas en cada una de las regiones V_H , V_K , y V_L se suma, más del 76 % de la diversidad de cadena lateral proviene de solamente siete restos diferentes, siendo estos, serina (24 %), tirosina (14 %), asparagina (11 %), glicina (9 %), alanina (7 %), aspartato (6 %), y treonina (6 %). Esta desviación hacia restos hidrófilos y restos pequeños que pueden proporcionar flexibilidad de cadena principal probablemente refleja la evolución de las superficies que están predispuestas a unirse a un amplio intervalo de antígenos o epítomos y puede ayudar a explicar la promiscuidad requerida de los anticuerpos en el repertorio primario.

Como es preferible imitar esta distribución de aminoácidos, la distribución de aminoácidos en las posiciones a variar, en un aspecto, imita la observada en el sitio de unión a antígeno de anticuerpos. Dicha desviación en la sustitución de aminoácidos que permite la selección de ciertos polipéptidos (no solamente anticuerpos de dominio) frente a un intervalo de antígenos diana se aplica fácilmente a cualquier repertorio de polipéptidos. Existen diversos métodos para desviar la distribución de aminoácidos en la posición a variar (incluyendo el uso de mutagénesis con trinucleótido, véase el documento WO 97/08320), de los cuales un método ventajoso, debido a la facilidad de síntesis, es el uso de codones degenerados convencionales. Comparando el perfil de aminoácidos codificado por todas las combinaciones de codones degenerados (con degeneración simple, doble, triple, o cuádruple en relaciones iguales en cada posición) con el uso de aminoácidos naturales es posible calcular el codón más representativo. Los codones (AGT)(AGC)T, (AGT)(AGC)C, y (AGT)(AGC)(CT) son los más cercanos al perfil deseado de aminoácido: codifican un 22 % de serina y un 11 % de tirosina, asparagina, glicina, alanina, aspartato, treonina, y cisteína, y en un aspecto, estos codones se usan en la construcción de una biblioteca.

6.2. Ligandos específicos duales

También dentro del alcance de la presente invención están los ligandos específicos duales que comprenden el anticuerpo de dominio de la invención y un único dominio variable que tiene una actividad de unión a un antígeno diferente a CD28. En una realización, un "ligando específico dual" se refiere a un ligando que comprende el anticuerpo de dominio de la invención y otro anticuerpo de dominio como se define en este documento, donde las regiones variables son capaces de unirse a dos antígenos diferentes que no se unen normalmente por una inmunoglobulina monoespecífica. En otra realización, un "ligando específico dual" se refiere a un ligando que comprende el anticuerpo de dominio de la invención y un dominio variable de inmunoglobulina como se define en este documento, donde las regiones variables son capaces de unirse a dos antígenos diferentes que no se unen normalmente por una inmunoglobulina monoespecífica. Los ligandos específicos duales descritos en este documento están compuestos por dominios variables que tienen especificidades diferentes, y no contienen pares de dominios variables mutuamente complementarios que tienen la misma especificidad. Los ligandos específicos duales pueden ser, o ser parte de, polipéptidos, proteínas, o ácidos nucleicos, que pueden ser de origen natural o sintético.

De forma ventajosa, el ligando dual o multiespecífico puede comprender el anticuerpo de dominio de la invención, y un dominio variable simple capaz de unirse a una molécula o grupo que amplía la semi-vida del ligando. Por ejemplo, la molécula o grupo puede ser un agente voluminoso, tal como HSA o una proteína de matriz celular. Como se usa en este documento, la expresión "molécula o grupo que amplía la semi-vida de un ligando" se refiere a una molécula o grupo químico que, cuando se une por un ligando específico dual como se describe en este documento aumenta la semi-vida *in vivo* de dicho ligando específico dual cuando se administra a un animal, respecto a un ligando que no se une a esa molécula o grupo. Ejemplos de moléculas o grupos que amplían la semi-vida de un ligando se describen en este documento a continuación. En una realización, el ligando multiespecífico de conformación cerrada puede ser capaz de unirse a la molécula diana solamente sobre el desplazamiento de la molécula o grupo que potencia la semi-vida. Por tanto, por ejemplo, un ligando multiespecífico de conformación cerrada se mantiene en circulación en el torrente sanguíneo de un sujeto por una molécula voluminosa tal como HSA. Cuando se encuentra una molécula diana, la competición entre los dominios de unión del ligando multiespecífico de conformación cerrada provoca el desplazamiento de la HSA y la unión de la diana. Las moléculas que aumentan la semi-vida se han analizado en detalle adicional anteriormente.

El dominio variable simple puede obtenerse de un anticuerpo dirigido contra el antígeno. El dominio variable simple puede obtenerse de un repertorio de dominios simples de anticuerpo variables. En un ejemplo, el repertorio es un repertorio que no se crea en un animal o un repertorio sintético. En otro ejemplo, los dominios variables simples no se aíslan (al menos en parte) por inmunización animal. Por tanto, los dominios simples pueden aislarse de una biblioteca virgen.

Se describe adicionalmente un ligando multiespecífico que comprende un primer dominio de unión a epítipo que tiene una primera especificidad de unión a epítipo y un segundo dominio de unión a epítipo no complementario que tiene una segunda especificidad de unión a epítipo. La primera y segunda especificidades de unión pueden ser iguales o diferentes.

Un ligando multiespecífico de conformación cerrada puede comprender un primer dominio de unión a epítipo que tiene una primera especificidad de unión a epítipo y un segundo dominio de unión a epítipo no complementario que tiene una segunda especificidad de unión a epítipo donde la primera y segunda especificidades de unión son capaces de competir por la unión al epítipo de modo que el ligando multiespecífico de conformación cerrada no pueda unirse a ambos epítopos simultáneamente.

Los ligandos así como los monómeros de anticuerpo de dominio útiles para construir dichos ligandos, pueden disociarse ventajosamente de su diana o dianas afines con una K_d de aproximadamente 300 nM a 1 pM o 5 pM (es decir, 3×10^{-7} a 5×10^{-12} M), en un aspecto, aproximadamente 50 nM a 20 pM, o 5 nM a 200 pM o 1 nM a 100 pM, 1×10^{-7} M o menos, 1×10^{-8} M o menos, 1×10^{-9} M o menos, 1×10^{-10} M o menos, 1×10^{-11} M o menos; y/o una constante de velocidad K_{off} de aproximadamente 5×10^{-1} a 1×10^{-7} S^{-1} , en un aspecto, de aproximadamente 1×10^{-2} a 1×10^{-6} S^{-1} , o 5×10^{-3} a 1×10^{-5} S^{-1} , o 5×10^{-1} S^{-1} o menos, o 1×10^{-2} S^{-1} o menos, o 1×10^{-3} S^{-1} o menos, o 1×10^{-4} S^{-1} o menos, o 1×10^{-5} S^{-1} o menos, o 1×10^{-6} S^{-1} o menos determinada por resonancia de plasmón superficial. La constante de velocidad K_d se define como K_{off}/K_{on} . Pueden encontrarse detalles adicionales respecto a ligandos específicos duales en los documentos WO 03/002609, WO 04/003019 y WO 04/058821.

Además, se describe un monómero de anticuerpo de dominio (o ligando específico dual que comprende dicho anticuerpo de dominio) que se une a albúmina sérica (SA) con una K_d 1 nM a 500 μ M (es decir, 1×10^{-9} M a 5×10^{-4} M), en un aspecto, 100 nM a 10 μ M. un ligando específico dual que comprende un primer anticuerpo de dominio anti SA y un segundo anticuerpo de dominio contra otra diana puede tener una afinidad (por ejemplo, K_d y/o K_{off} medidas por resonancia de plasmón superficial, por ejemplo usando BiaCore) del segundo dAb por su diana de a 1 a 100.000 veces (en un aspecto, 100 a 100.000, en un aspecto adicional, 1.000 a 100.000, o 10.000 a 100.000 veces) la afinidad del primer anticuerpo de dominio por SA. Por ejemplo, el primer anticuerpo de dominio se une a SA con una afinidad de aproximadamente 10 μ M, mientras que el segundo anticuerpo de dominio se une a su diana con una afinidad de aproximadamente 100 pM. En una realización a modo de ejemplo, la albúmina sérica es albúmina sérica humana (HSA).

En una realización, el primer anticuerpo de dominio (o un monómero de anticuerpo de dominio) se une a SA (por ejemplo, HSA) con una K_d de aproximadamente 50 nM, en un aspecto, aproximadamente 70 nM, y en otro aspecto, aproximadamente 100, 150, o 200 nM.

También se describen, dímeros, trímeros y polímeros de los monómeros de anticuerpo de dominio mencionados anteriormente, de acuerdo con el aspecto anterior.

Los ligandos descritos en este documento, incluyendo monómeros de anticuerpo de dominio, dímeros y trímeros, pueden unirse a una región Fc de anticuerpo, que comprende uno o ambos dominios C_{H2} y C_{H3} , y opcionalmente una región de bisagra. Por ejemplo, pueden usarse vectores que codifican ligandos unidos como una única secuencia de nucleótidos o una región Fc para preparar dichos polipéptidos. Como alternativa, los ligandos descritos en este documento pueden estar libres de un dominio Fc.

La presente invención se refiere adicionalmente a una o más moléculas de ácido nucleico que codifican al menos un ligando específico dual de la invención. En una realización, el ligando es un ligando de conformación cerrada. En otra realización, es un ligando de conformación abierta. Un ligando multiespecífico puede estar codificado en una única molécula de ácido nucleico; como alternativa, cada dominio de unión a epítipo puede estar codificado por una molécula de ácido nucleico diferente. Cuando el ligando está codificado por una única molécula de ácido nucleico, los dominios pueden expresarse como un polipéptido de fusión, o pueden expresarse por separado y posteriormente unirse juntos, por ejemplo usando agentes de unión química. Los ligandos expresados a partir de ácidos nucleicos diferentes de unirán juntos por medios apropiados.

El ácido nucleico puede codificar adicionalmente una secuencia señal para exportar los polipéptidos desde una célula hospedadora tras la expresión y pueden fusionarse con un componente superficial con una partícula de bacteriófago filamentosos (u otro componente de un sistema de presentación de selección) tras la expresión. Las secuencias líder, que pueden usarse en expresión bacteriana y/o presentación en fagos o fagómidos, incluyen pelB, stII, ompA, phoA, bla, ompT y pelA.

Un vector puede comprender el ácido nucleico.

Una célula hospedadora puede transfectarse con el vector.

- 5 La expresión a partir de dicho vector puede configurarse para producir, por ejemplo en la superficie de una partícula de bacteriófago, dominios de unión a epítipo para la selección. Esto permite la selección de dominios presentados y por tanto la selección de "ligandos multiespecíficos" usando el método descrito en este documento.

6.2.1. Estructura de "ligandos específicos duales"

- 10 Como se ha descrito anteriormente, un anticuerpo se define en este documento como un anticuerpo o fragmento (Fab, Fv, Fv unido por disulfuro, scFv, diacuerpo) que comprende al menos un dominio variable de cadena pesada y ligera, al menos dos dominios variables de cadena pesada o al menos dos dominios variables de cadena ligera. Puede derivarse al menos parcialmente de cualquier especie que produzca de forma natural un anticuerpo, o
15 crearse por tecnología de ADN recombinante; ya sea aislado de suero, células B, hibridomas, transfectomas, levaduras o bacterias.

- En una realización, el ligando específico dual comprende al menos un dominio variable de cadena pesada simple de un anticuerpo y un dominio variable de cadena ligera simple de un anticuerpo, o dos dominios variables de cadena
20 pesada o ligera simples. Por ejemplo, el ligando puede comprender un par V_H/V_L , un par de dominios V_H o un par de dominios V_L .

- El primer y el segundo dominios variables de dicho ligando pueden estar en la misma cadena polipeptídica. Como alternativa, pueden estar en cadenas polipeptídicas diferentes. En el caso de que estén en la misma cadena polipeptídica pueden estar unidos por un enlazador, que puede ser una secuencia peptídica, como se ha descrito
25 anteriormente.

- El primer y segundo dominios variables pueden asociarse de forma covalente o no covalente. En el caso de que se asocien de forma covalente, los enlaces covalentes pueden ser enlaces disulfuro.

- 30 En el caso de que los dominios variables se seleccionen entre repertorios de gen V seleccionados por ejemplo usando tecnología de presentación en fagos como se describe en este documento, entonces estos dominios variables comprenden una región flanqueante universal, de modo que puedan reconocerse por un ligando genérico específico como se define en este documento. El uso de regiones flanqueantes universales, ligandos genéricos, y
35 similares se describe en el documento WO 99/20749.

- Cuando se usan repertorios de gen V, la variación en la secuencia polipeptídica se localiza, en un aspecto, dentro de los bucles estructurales de los dominios variables. Las secuencias polipeptídicas de cualquier dominio variable pueden alterarse por arrastre de ADN o por mutación para potenciar la interacción de cada dominio variable con su
40 par complementario. El arrastre de ADN es conocido en la técnica y se muestra, por ejemplo, Stemmer (1994) Nature 370: 389-391 y la patente de Estados Unidos n.º 6.297.053. Son bien conocidos para los expertos en la materia otros métodos de mutagénesis.

- En una realización, el "ligando específico dual" es un fragmento Fv de cadena sencilla. En una realización alternativa, el "ligando específico dual" consiste en un formato Fab.

Un aspecto adicional de la invención es un ácido nucleico que codifica al menos un "ligando específico dual" de la invención.

- 50 Un experto en la materia apreciará que, dependiendo del aspecto, ambos antígenos pueden unirse simultáneamente a la misma molécula de anticuerpo. Como alternativa, pueden competir por la unión a la misma molécula de anticuerpo. Por ejemplo, cuando ambos epítopos se unen simultáneamente, ambos dominios variables de un ligando específico dual son capaces de unirse independientemente a sus epítopos diana. Cuando los dominios compiten, un dominio variable es capaz de unirse a su diana, pero no al mismo tiempo que el otro dominio variable se une a su
55 diana afín; o el primer dominio variable es capaz de unirse a su diana, pero no al mismo tiempo que el segundo dominio variable se une a su diana afín.

- Las regiones variables pueden obtenerse de anticuerpos dirigidos contra antígenos diana. Como alternativa, pueden derivarse de un repertorio de dominios de anticuerpo simples tales como los expresados sobre la superficie de bacteriófagos filamentosos. La selección puede realizarse como se describe a continuación.

- En general, las moléculas de ácido nucleico y construcciones de vector necesarias para el funcionamiento como se describe en este documento pueden construirse y manipularse como se expone en manuales convencionales de laboratorio, tales como Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor, EE.UU.

- 65 La manipulación de ácidos nucleicos útiles como se describe en este documento se realiza normalmente en vectores

recombinantes.

Por tanto, se describe un vector que comprende ácido nucleico que codifica al menos un "ligando específico dual" como se define en este documento.

5 Como se usa en este documento, vector se refiere a un elemento concreto que se usa para introducir ADN heterólogo en célula para la expresión y/o replicación del mismo. Los métodos por los cuales seleccionar o construir y, posteriormente, usar dichos vectores son bien conocidos para los expertos en la materia. Están disponibles al público numerosos vectores, incluyendo plásmidos bacterianos, bacteriófagos, cromosomas artificiales, y vectores episómicos. Dichos vectores pueden usarse para clonación y mutagénesis simple; como alternativa se emplea un vector de expresión génica. Un vector de uso como se describe en este documento puede seleccionarse para acomodar una secuencia codificante de polipéptido de un tamaño deseado, normalmente de 0,25 kilobases (kb) a 40 kb o más de longitud. Se transforma una célula hospedadora adecuada con el vector después de manipulaciones de clonación *in vitro*. Cada vector contiene diversos componentes funcionales, que generalmente incluyen un sitio de clonación (o "polienlazador"), un origen de replicación y al menos un gen marcador de selección. Si el vector dado es un vector de expresión, adicionalmente posee uno o más de los siguientes: elemento potenciador, promotor, terminación de la transcripción, y secuencias señal, cada uno posicionados en las cercanías del sitio de clonación, de modo que se unan de forma funcional al gen que codifica un ligando como se describe en este documento.

20 Tanto los vectores de clonación como los de expresión generalmente contienen secuencias de ácido nucleico que posibilitan que el vector se replique en una o más células hospedadoras seleccionadas. Normalmente en vectores de clonación, esta secuencia es una que posibilita que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico del hospedador e incluye orígenes de replicación o secuencias de replicación autónoma. Dichas secuencias son bien conocidas para diversas bacterias, levaduras, y virus. El origen de replicación del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias Gram-negativas, el origen del plásmido 2 micras es adecuado para levaduras, y diversos orígenes virales (por ejemplo, SV 40, adenovirus) son útiles para vectores de clonación en células de mamífero. Generalmente, el origen de replicación no es necesario para vectores de expresión en mamíferos salvo que se usen en células de mamífero capaces de replicar altos niveles de ADN, tales como células COS.

30 De forma ventajosa, un vector de clonación o expresión puede contener un gen de selección también mencionado como marcador de selección. Este gen codifica una proteína necesaria para la supervivencia o crecimiento de células hospedadoras transformadas cultivadas en un medio de cultivo selectivo. Las células hospedadoras no transformadas con el vector que contienen el gen de selección por lo tanto no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que confieren resistencia a antibióticos y otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato o tetraciclina, complementan deficiencias auxotróficas, o suministran nutrientes críticos no disponibles en el medio de cultivo.

6.2.2. Combinación de dominios variables simples

40 Los dominios útiles como se describe en este documento, una vez seleccionados usando métodos ejemplificados anteriormente, pueden combinarse por diversos métodos conocidos en la técnica, incluyendo métodos covalentes y no covalentes.

45 Los métodos incluyen el uso de enlazadores polipeptídicos, como se describe, por ejemplo, en relación con moléculas scFv (Bird et al., (1988) Science 242: 423-426). Se proporciona un análisis de enlazadores adecuados en Bird et al., Science 242: 423-426; Hudson et al., (1999) J. Immunol. Methods 231: 177-189; Hudson et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 85: 5879-5883. Los enlazadores son en un aspecto, flexibles, que permiten que los dos dominios simples interactúen. Un ejemplo de enlazador es un enlazador (Gly₄ Ser)_n, donde n=1 a 8, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o 7. Los enlazadores usados en diacuerpos, que son menos flexibles, también pueden emplearse (Holliger et al., (1993) PNAS (EE.UU.) 90: 6444-6448).

En una realización, el enlazador empleado no es una región bisagra de inmunoglobulina.

55 Los dominios variables pueden combinarse usando métodos diferentes a enlazadores. Por ejemplo, el uso de puentes disulfuro, proporcionados a través de restos de cisteína de origen natural o modificados por ingeniería, pueden explotarse para estabilizar dímeros V_H-V_H, V_L-V_L o V_H-V_L (Reiter et al., (1994) Protein Eng. 7: 697-704) o por remodelado de la superficie de contacto entre los dominios variables para mejorar el "ajuste" y por tanto la estabilidad de la interacción (Ridgeway et al., (1996) Protein Eng. 7: 617-621; Zhu et al., (1997) Protein Science 6: 781-788).

Pueden emplearse otras técnicas para unir o estabilizar dominios variables de inmunoglobulinas, y en particular dominios V_H de anticuerpo, según lo apropiado.

65 Como se describe en este documento, los ligandos específicos duales pueden estar en conformaciones "cerradas" en solución. Una configuración "cerrada" es aquella en que los dos dominios (por ejemplo V_H y V_L) están presentes

en forma asociada, tal como la de un par V_H-V_L asociado que forma un sitio de unión de anticuerpo. Por ejemplo, scFv puede estar en una conformación cerrada, dependiendo de la disposición del enlazador usado para unir los dominios V_H y V_L . Si este es suficientemente flexible para permitir que los dominios se asocien, o los mantiene de forma rígida en la posición asociada, es probable que los dominios adopten una conformación cerrada.

Asimismo, los pares de dominio V_H y los pares de dominio V_L pueden existir en una conformación cerrada. Generalmente esta será una función de la asociación cerrada de los dominios, tal como por un enlazador rígido, en la molécula de ligando. Los ligandos en una conformación cerrada serán incapaces de unirse tanto a la molécula que aumenta la semi-vida del ligando como a una segunda molécula diana. Por tanto, el ligando normalmente solamente se unirá a la segunda molécula diana en disociación de la molécula que aumenta la semi-vida del ligando.

Además, la construcción de dímeros V_H/V_H , V_L/V_L o V_H/V_L sin enlazadores proporciona competición entre los dominios.

Los ligandos descritos en este documento además pueden estar en una conformación abierta. En dicha conformación, los ligandos serán capaces de unirse simultáneamente tanto a la molécula que aumenta la semi-vida del ligando como a la segunda molécula diana. Normalmente, dominios variables en una configuración abierta se mantienen (en el caso de pares V_H-V_L) suficientemente alejados para que los dominios no interactúen y formen un sitio de unión de anticuerpo y no compitan por la unión a sus respectivos epítopos. En el caso de dímeros V_H/V_H o V_L/V_L , los dominios no se ven forzados a unirse por enlazadores rígidos. Naturalmente, dichos emparejamientos de dominio no competirán por la unión a antígenos o formarán un sitio de unión de anticuerpo.

Los fragmentos Fab y anticuerpos completos existirán principalmente en la conformación cerrada, aunque se apreciará que probablemente existen ligandos específicos duales abiertos y cerrados en diversos equilibrios en diferentes circunstancias. La unión del ligando a su diana probablemente desplaza la estabilidad del equilibrio hacia la configuración abierta. Por tanto, ciertos ligandos descritos en este documento pueden existir en dos conformaciones en solución, una de las cuales (la forma abierta) puede unirse a dos antígenos o epítopos independientemente, mientras que la conformación alternativa "la forma cerrada" puede unirse solamente a un antígeno o epítopo; los antígenos o epítopos por tanto compiten por la unión al ligando en esta conformación.

Aunque la forma abierta del ligando específico dual por tanto existe en equilibrio con la forma cerrada en solución, se prevé que el equilibrio favorecerá a la forma cerrada; además, la forma abierta puede secuestrarse por unión de la diana en una conformación cerrada. En una realización a modo de ejemplo, por lo tanto, ciertos ligandos específicos duales descritos en este documento están presentes en un equilibrio entre dos conformaciones (abierta y cerrada).

Los ligandos específicos duales descritos en este documento pueden modificarse para favorecer una conformación abierta o cerrada. Por ejemplo, la estabilización de interacciones V_H-V_L con enlaces disulfuro estabiliza la conformación cerrada. Además, los enlazadores usados para unir los dominios, incluyendo pares de dominio V_H y dominio V_L , pueden construirse de modo que la forma abierta esté favorecida; por ejemplo, los enlazadores pueden impedir estéricamente la asociación de los dominios, tal como mediante la incorporación de restos grandes de aminoácido en localizaciones oportunas, o el diseño de una estructura rígida adecuada que mantendrá los dominios físicamente separados.

6.2.3. Caracterización del ligando específico dual

La unión del ligando específico dual a sus antígenos o epítopos específicos puede ensayarse por métodos que serán familiares para los expertos en la materia e incluirán ELISA. En una realización, la unión se ensaya usando ELISA de fago monoclonal.

El ELISA de fago puede realizarse de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado: se expone a continuación un protocolo a modo de ejemplo.

Pueden explorarse poblaciones de fagos producidas en cada ronda de selección para la unión por ELISA al antígeno o epítopo seleccionado, para identificar anticuerpos de fago "policlonales". El fago de colonias bacterianas infectadas individuales de estas poblaciones puede después explorarse por ELISA para identificar anticuerpo de fago "monoclonales". También es deseable explorar fragmentos solubles de anticuerpo para la unión a antígeno o epítopo, y esto también puede emprenderse por ELISA usando reactivos, por ejemplo, contra una marca N- o C-terminal (véase, por ejemplo, Winter et al. (1994) Ann. Rev. Immunology 12, 433-55 y referencias citadas en el mismo).

La diversidad de los anticuerpos monoclonales de fago seleccionados también puede evaluarse por electroforesis en gel de productos de PCR (Marks et al. (1991) *supra*; Nissim et al. (1994) *supra*), sondeo (Tomlinson et al., (1992) J. Mol. Biol. 227, 776) o por secuenciación del ADN del vector.

7. Aumento de la estabilidad del polipéptido

7.1. Aumento de la semi-vida

In vivo, los anticuerpos de dominio PEGilados de la invención pueden conferir una distinta ventaja sobre los anticuerpo de dominio no PEGilados, porque las moléculas de anticuerpo PEGilado tendrán una semi-vida *in vivo* enormemente prolongada. Se entenderá, en el contexto de la presente descripción, que una semi-vida particular de cualquier composición puede aumentarse o disminuirse mediante la vía de administración de la composición al paciente.

No obstante, sin el deseo de limitarse a teoría particular alguna, se cree que la semi-vida aumentada de las moléculas está conferida por el aumentado tamaño hidrodinámico del anticuerpo de dominio resultante de la unión de polímero o polímeros de PEG. Más específicamente, se cree que dos parámetros desempeñan un papel importante en la determinación de la semi-vida en suero de anticuerpos de dominio PEGilados. El primer criterio es la naturaleza y tamaño de la unión de PEG, es decir, si el polímero usado es simplemente una cadena lineal o una cadena ramificada/ahorquillada, donde la cadena ramificada/ahorquillada da lugar a una semi-vida más larga. El segundo es la localización del resto o restos de PEG en el anticuerpo de dominio en el formato final y cuantos brazos de PEG no modificados "libres" tiene la molécula. El tamaño hidrodinámico resultante del anticuerpo de dominio PEGilado, según se estima, por ejemplo, por cromatografía de exclusión por tamaño, refleja la semi-vida en suero de la molécula. Por consiguiente, cuanto mayor es el tamaño hidrodinámico de la molécula PEGilada, mayor será la semi-vida en suero.

La semi-vida aumentada es útil en aplicaciones *in vivo* de inmunoglobulinas, especialmente anticuerpos y mucho más especialmente fragmentos de anticuerpo de tamaño pequeño, así como anticuerpos de dominio. Dichos fragmentos (Fv, Fab, scFv) y anticuerpos de dominio sufren de una rápida eliminación del cuerpo; por tanto, aunque son capaces de alcanzar la mayoría de las partes del cuerpo rápidamente, se producen rápidamente y son fáciles de manipular, sus aplicaciones *in vivo* han estado limitadas por su persistencia solamente breve *in vivo*.

En un aspecto, el anticuerpo de dominio de la invención se estabiliza *in vivo* mediante fusión con un resto, tal como PEG, que aumenta el tamaño hidrodinámico del anticuerpo de dominio. Los métodos para análisis farmacocinético y determinación de la semi-vida serán familiares para los expertos en la materia. Pueden encontrarse detalles en Kenneth et al., *Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists* y en Peters et al., *Pharmacokinetic Analysis: A Practical Approach* (1996). También se hace referencia a "Pharmacokinetics", M. Gibaldi y D. Perron, publicado por Marcel Dekker, 2ª edición Rev. (1982), que describe parámetros farmacocinéticos tales como semi-vidas $t_{1/2-\alpha}$ y $t_{1/2-\beta}$ y área bajo la curva (AUC).

Normalmente, la semi-vida del anticuerpo de dominio PEGilado se aumenta en aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, o más respecto a un dAb no PEGilado (donde el anticuerpo de dominio del anticuerpo de dominio PEGilado y anticuerpo de dominio no PEGilado son iguales). Son posibles aumentos en el intervalo de 2x, 3x, 4x, 5x, 7x, 10x, 20x, 30x, 40x, y hasta 50x o más de la semi-vida. Como alternativa, o adicionalmente, son posibles aumentos en el intervalo de hasta 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, o 150x de la semi-vida.

Las semi-vida ($t_{1/2-\alpha}$ y $t_{1/2-\beta}$) y AUC pueden determinarse a partir de una curva de concentración en suero del ligando frente al tiempo. Puede usarse el paquete de análisis WinNonlin (disponible en Pharsight Corp., Mountain View, CA 94040, EE.UU.) por ejemplo, para modelar la curva. En una primera fase (la fase alfa) el ligando está experimentando principalmente distribución en el paciente, con alguna eliminación. Una segunda fase (fase beta) es la fase terminal cuando el ligando se ha distribuido y la concentración en suero está disminuyendo según se elimina el ligando del paciente. La "semi-vida $t_{1/2-\alpha}$ " es la semi-vida de la primera fase y la "semi-vida $t_{1/2-\beta}$ " es la semi-vida de la segunda fase. "Semi-vida" como se usa en este documento, salvo que se indique de otro modo, se refiere a la semi-vida global de un dominio variable simple de anticuerpo descrito en este documento determinado por modelado sin compartimentar (en contraste con el modelado bifásico, por ejemplo). La semi-vida beta es una medición del tiempo que tarda la cantidad de monómero o multímero de anticuerpo de dominio en eliminarse del mamífero al cual se administra. Por tanto, de forma ventajosa, se contempla una composición que contiene anticuerpo de dominio, por ejemplo, una composición de anticuerpo de dominio-grupo efector que tiene una semi-vida $t_{1/2-\alpha}$ en el intervalo de aproximadamente 0,25 horas a 6 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es aproximadamente 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 1,3 horas, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 10 horas, 11 horas, o 12 horas. Además, o alternativamente, una composición que contiene anticuerpo de dominio tendrá una semi-vida $t_{1/2-\alpha}$ en el intervalo de hasta e incluyendo 12 horas. En una realización, el límite superior del intervalo es aproximadamente 11, 10, 9, 8, 7, 6, o 5 horas. Un ejemplo de un intervalo adecuado es aproximadamente 1,3 a 6 horas, 2 a 5 horas, o 3 a 4 horas.

De forma ventajosa, una composición que contiene anticuerpo de dominio que comprende un ligando de la invención tiene una semi-vida $t_{1/2-\beta}$ en el intervalo de aproximadamente 1-170 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es aproximadamente 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, o 12 horas. Además, o alternativamente, una composición que contiene anticuerpo de dominio, por

ejemplo, una composición de dAb-grupo efector tiene una semi-vida $t_{1/2}$ en el intervalo de hasta e incluyendo 21 días. En una realización, el límite superior del intervalo es aproximadamente 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 20 días. De forma ventajosa, una composición que contiene dAb descrita en este documento tendrá una semi-vida $t_{1/2}$ en el intervalo de aproximadamente 2-100 horas, 4-80 horas, y 10-40 horas. En una realización adicional, estará en el intervalo de aproximadamente 12-48 horas. En una realización adicional más, estará en el intervalo de aproximadamente 12-26 horas. Se describe en este documento una composición que contiene anticuerpo de dominio que comprende un ligando de la invención que tiene una semi-vida en el intervalo de 1-170 horas o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es aproximadamente 1,3 horas, 2,5 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, o 12 horas. Además, o alternativamente, una composición que contiene anticuerpo de dominio, por ejemplo, una composición de dAb-grupo efector, tiene una semi-vida en el intervalo de hasta e incluyendo 21 días. En una realización, el límite superior del intervalo es aproximadamente 12 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, o 20 días.

Además, o alternativamente a los criterios anteriores, una composición que contiene anticuerpo de dominio que comprende un ligando de la invención tiene un valor de AUC (área bajo la curva) en el intervalo de 1 mg·min/ml o más. En una realización, el límite inferior del intervalo es aproximadamente 5, 10, 15, 20, 30, 100, 200, o 300 mg·min/ml. Además, o alternativamente, un ligando o composición descrita en este documento tiene un AUC en el intervalo de hasta aproximadamente 600 mg·min/ml. En una realización, el límite superior del intervalo es aproximadamente 500, 400, 300, 200, 150, 100, 75, o 50 mg·min/ml. Ligandos a modo de ejemplo descritos en este documento tendrán un AUC en el intervalo seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes: aproximadamente 15 a 150 mg·min/ml, 15 a 100 mg·min/ml, 15 a 75 mg·min/ml, y 15 a 50 mg·min/ml.

Los ligandos descritos en este documento, incluyendo, monoespecíficos, específicos duales y multiespecíficos, en una configuración de los mismos, son capaces de unirse a una o más moléculas que pueden aumentar la semi-vida del ligando *in vivo*. Normalmente, dichas moléculas son polipéptidos que existen de forma natural *in vivo* y que resisten la degradación o eliminación por mecanismos endógenos que eliminan material indeseado del organismo.

Por ejemplo, la molécula que aumenta la semi-vida en el organismo puede seleccionarse entre las siguientes:

- Proteínas de la matriz extracelular; por ejemplo, colágeno, lamininas, integrinas, y fibronectina. Los colágenos son las proteínas principales de la matriz extracelular. Actualmente se conocen aproximadamente 15 tipos de moléculas de colágeno, encontradas en diferentes partes del cuerpo, por ejemplo, colágeno tipo I (que representa el 90 % del colágeno corporal) encontrado en hueso, piel, tendón, ligamentos, cornea, órganos internos, o colágeno tipo II encontrado en cartílago, discos intervertebrales, notocordio, humor vítreo del ojo.

- Proteínas encontradas en la sangre, incluyendo: proteínas plasmáticas tales como fibrina, α -2 macroglobulina, albumina sérica, fibrinógeno A, fibrinógeno B, proteína A amiloide del suero, hepatoglobina, profilina, ubiquitina, uteroglobulina, y β -2-microglobulina.

- Enzimas e inhibidores tales como plasminógeno, lisozima, cistatina C, alfa-1-antitripsina, e inhibidor de tripsina pancreática. El plasminógeno es el precursor inactivo de la serina proteasa tipo tripsina plasmina. Se encuentra normalmente en circulación a través del torrente sanguíneo. Cuando el plasminógeno queda activado y se convierte en plasmina, despliega un potente dominio enzimático que disuelve las fibras de fibrinógeno que quedan atrapadas en las células sanguíneas en un coágulo sanguíneo. Esto se llama fibrinólisis.

- Proteínas del sistema inmunitario, tales como IgE, IgG, e IgM.

- Proteínas de transporte tales como proteína de unión a retinol, α -1 microglobulina.

- Defensinas tales como beta-defensina 1, defensinas 1, 2, y 3 de neutrófilos.

- Proteínas encontradas en la barrera hematoencefálica o en tejidos neurales, tales como receptor de melanocortina, mielina, transportador de ascorbato.

- Proteínas de fusión de ligando específico de receptor de transferrina-agente neurofarmacéutico (véase la patente de Estados Unidos n.º 5.977.307); receptor de células endoteliales capilares de cerebro, transferrina, receptor de transferrina, insulina, receptor del factor 1 de crecimiento tipo insulina (IGF1), receptor del factor 2 de crecimiento tipo insulina (IGF2), receptor de insulina.

- Proteínas localizadas en el riñón, tal como policistina, colágeno tipo IV, transportador K1 de aniones orgánicos, antígeno de Heymann.

- Proteínas localizadas en el hígado, por ejemplo alcohol deshidrogenasa, G250.

- Factor X de coagulación sanguíneo.

■ α 1 antitripsina.

■ HNF 1 α .

5 ■ Proteínas localizadas en el pulmón, tal como componente de secreción (se une a IgA).

■ Proteínas localizadas en el corazón, por ejemplo HSP 27. Esta está asociada con cardiomiopatía dilatada.

10 ■ Proteínas localizadas en la piel, por ejemplo queratina.

■ Proteínas específicas de hueso, tales como proteínas morfogénicas de hueso (BMP), que son un subconjunto de la superfamilia de factor β de crecimiento transformante que muestran actividad osteogénica. Ejemplos incluyen BMP-2, -4, -5, -6, -7 (también mencionadas como proteínas osteogénicas (OP-1) y -8 (OP-2).

15 ■ Proteínas específicas de tumor, incluyendo antígeno de trofoblasto humano, receptor de Herceptin, receptor de estrógenos, catepsinas (por ejemplo, catepsina B) (encontrada en hígado y bazo).

20 ■ Proteínas específicas de enfermedad, tales como antígenos expresados solamente en células T activadas: incluyendo LAG-3 (gen de activación de linfocitos), ligando de osteoprotegerina (OPGL) (véase Nature 402, 304-309; 1999); OX40 (un miembro de la familia del receptor de TNF, expresado en células T activadas y la única molécula co-estimuladora de células T que se sabe que está específicamente regulada positivamente en células que producen virus tipo I de leucemia de células T humanas (HTLV-I)) (véase J. Immunol. 165(1): 263-70, 2000); metaloproteasas (asociadas con artritis/cánceres), incluyendo CG6512 de *Drosophila*, paraplegina humana, FtsH humana, AFG3L2 humana, ftsH murina; factores de crecimiento angiogénico, incluyendo factor ácido de crecimiento de fibroblastos (FGF- 1), factor básico de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), factor de crecimiento del endotelio vascular / factor de permeabilidad vascular (VEGF/VPF), factor-a de crecimiento transformante (TGF α), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), angiogenina, interleuquina-3 (IL-3), interleuquina-8 (IL-8), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento placentario (P1GF), factor de crecimiento derivado de plaquetas midkina BB (PDGF), fractalquina.

30 ■ Proteínas de estrés (proteínas de choque térmico). Las HSP se encuentran normalmente de forma intracelular. Cuando se encuentran de forma extracelular, es un indicador de que una célula ha muerto y se derraman sus contenidos. Esta muerte celular no programada (necrosis) solamente sucede como resultado de un traumatismo, enfermedad o lesión, y por tanto *in vivo*, las HSP extracelulares desencadenan una respuesta del sistema inmunitario que combatirá la infección y enfermedad. Un específico dual que se une a HSP extracelular puede localizarse en un sitio de enfermedad.

35 ■ Proteínas implicadas en el transporte Fc, tales como:

40 ○ ● El receptor Brambell (también conocido como FcRB). Este receptor Fc tiene dos funciones, ambas cuales son potenciales útiles para suministro. Las funciones incluyen el transporte de IgG desde la madre al hijo a través de la placenta y la protección de IgG de la degradación prolongando de ese modo su semi-vida en suero de IgG. Se cree que el receptor recicla IgG del endosoma (véase Holliger et al, (1997) Nat. Biotechnol. 15: 632-6).

45 ○ ● Otras proteínas implicadas en el transporte Fc incluyen al receptor Fc neonato (FcRn) descrito en Gastinel et al. (1992) PNAS 89: 638; y Roopenian et al. (2003) J. Immunol. 170: 3528.

50 ■ Pueden diseñarse ligandos de la invención para que sean específicos para las dianas anteriores sin requerir ningún aumento o aumentar la semi-vida *in vivo*. Por ejemplo, los ligandos pueden ser específicos para dianas seleccionadas entre las anteriores que son específicas de tejido, posibilitando de ese modo el direccionamiento específico de tejido del ligando específico dual, o un anticuerpo de dominio que se une a una diana terapéuticamente relevante específica de tejido, independientemente de cualquier aumento en la semi-vida, aunque se pueda producir. Además, cuando el ligando o anticuerpo de dominio aborda el riñón o hígado, este puede redirigir el ligando o anticuerpo de dominio a una ruta de eliminación alternativa *in vivo* (por ejemplo, el

55 ligando puede dirigirse desde la eliminación del hígado a la eliminación del riñón).

Los polipéptidos útiles para aumentar la semi-vida incluyen, aunque sin limitación, los mostrados en el Anexo I.

60 7.2. Aumento de la resistencia a degradación por proteasa

También se describe en este documento que los anticuerpos de dominio PEGilados de la invención y multímeros de anticuerpo de dominio descritos en este documento poseen estabilidad aumentada a la acción de proteasas. En presencia de pepsina muchos anticuerpos de dominio se degradan totalmente a pH 2 porque la proteína se despliega en condiciones ácidas, haciendo de ese modo a la proteína más accesible a la enzima proteasa. El

65 polímero PEG de las moléculas de anticuerpo de dominio PEGiladas, incluyendo multímeros de anticuerpo de

dominio se cree que proporciona protección de la estructura polipeptídica debido a la cobertura física de la estructura por el polímero PEG, impidiendo de ese modo el acceso de la proteasa a la estructura polipeptídica y la escisión. En una realización, se genera un anticuerpo de dominio PEGilado que tiene un mayor tamaño hidrodinámico (por ejemplo, 200 a 500 kD) como se describe en este documento, porque el mayor tamaño

5 hidrodinámico confirmará un mayor nivel de protección de degradación con proteasa que un anticuerpo de dominio PEGilado que tenga un menor tamaño hidrodinámico. En una realización, un monómero o multímero de dominio variable simple de anticuerpo unido a PEG u otro polímero se degrada en no más del 10 % cuando se expone a una o más de pepsina, tripsina, elastasa, quimotripsina, o carboxipeptidasa, donde si la proteasa es pepsina entonces la exposición se realiza a pH 2,0 durante 30 minutos, y si la proteasa es una o más de tripsina, elastasa, quimotripsina,

10 o carboxipeptidasa, entonces la exposición se realiza a pH 8,0 durante 30 minutos. En una realización, un monómero o multímero de anticuerpo de dominio unido a PEG u otro polímero se degrada en no más del 10 % cuando se expone a pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos, en un aspecto, no más del 5 %, y en otro aspecto, no se degrada en absoluto. En otra realización, un multímero de anticuerpo de dominio unido a PEG u otro polímero (por ejemplo, hetero u homodímero, trímero, tetrámero, octámero, etc.) descrito en este documento se degrada en menos

15 del 5 % y, en un aspecto, no se degrada en absoluto en presencia de pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos. En una realización a modo de ejemplo, un monómero o multímero de anticuerpo de dominio unido a PEG u otro polímero se degrada en no más del 10 % cuando se expone a tripsina, elastasa, quimotripsina, o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos, en un aspecto, no más del 5 %, y en un aspecto adicional, no se degrada en absoluto. En una realización a modo de ejemplo adicional, un multímero de anticuerpo de dominio unido a PEG u otro polímero (por ejemplo, hetero u homodímero, trímero, tetrámero, octámero, etc.) descrito en este documento se degrada en menos

20 del 5 % y, en un aspecto, no se degrada en absoluto en presencia de tripsina, elastasa, quimotripsina, o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos.

Las relaciones relativas de proteasa: PEG-anticuerpo de dominio pueden alterarse como se describe en este documento para conseguir el nivel deseado de degradación como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, la

25 relación de proteasa a PEG-anticuerpo de dominio puede ser de aproximadamente 1:30, a aproximadamente 10:40, a aproximadamente 20:50, a aproximadamente 30:50, a aproximadamente 40:50, a aproximadamente 50:50, a aproximadamente 50:40, a aproximadamente 50:30, a aproximadamente 50:20, a aproximadamente 50:10, a aproximadamente 50:1, a aproximadamente 40:1, y a aproximadamente 30:1.

Por consiguiente, se describe un método para describir la degradación de anticuerpo de dominio que comprende unir un monómero o multímero de anticuerpo de dominio a un polímero de PEG de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en este documento. Como se describe en este documento, el anticuerpo de dominio se

30 degrada en no más del 10 % en presencia de pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos. En particular, un multímero dAb unido a PEG se degrada en no más del 5 %, y en un aspecto, no se degrada en absoluto en presencia de pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos. En una realización alternativa, el anticuerpo de dominio se degrada en no más del 10 % cuando se expone a tripsina, elastasa, quimotripsina, o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos, en un aspecto, no más del 5 %, y en otro aspecto, no se degrada en absoluto.

La degradación del monómero y multímeros de anticuerpo de dominio unidos a PEG como se expone en este documento, puede medirse usando métodos que son bien conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo,

40 después de la incubación de un anticuerpo de dominio unido a PEG con pepsina a pH 2,0 durante 30 minutos, o con tripsina, elastasa, quimotripsina, o carboxipeptidasa a pH 8,0 durante 30 minutos, pueden analizarse las muestras de anticuerpo de dominio por filtración en gel, donde se evidencia la degradación del monómero o multímero de anticuerpo de dominio por una banda en el gel de un peso molecular más pequeño que un anticuerpo de dominio no degradado (es decir, anticuerpo de dominio de control no tratado con pepsina, tripsina, quimotripsina, elastasa, o carboxipeptidasa). El peso molecular de las bandas del anticuerpo de dominio en el gel pueden determinarse comparando la migración de la banda con la migración de una escala de peso molecular (véase la FIG. 5). Otros métodos para medir la degradación de proteínas son conocidos en la técnica y pueden adaptarse para evaluar los

50 monómeros y multímeros de anticuerpo de dominio unidos a PEG como se describe en este documento.

8. Usos de anticuerpos de dominio

Los anticuerpos de dominio de la invención son útiles para antagonizar la actividad de CD28. Por lo tanto, los anticuerpos de dominio pueden usarse para tratar a un paciente que tiene una afección, enfermedad o trastorno mediado por completo o en parte por la actividad de CD28.

55

Los anticuerpos de dominio de la invención son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos en que está implicada una activación inapropiada de una ruta mediada por CD28. Los anticuerpos de dominio de la invención también son útiles para el tratamiento, prevención, o alivio de síntomas de enfermedades o trastornos en que está implicada una activación inapropiada de una ruta mediada por CD28.

60

En un aspecto, las enfermedades autoinmunitarias frecuentemente implican regulación o actividad inapropiada de rutas de CD28. La administración de un anticuerpo de dominio de la invención a un individuo que padece dicha enfermedad, incluyendo una enfermedad autoinmunitaria, puede reducir uno o más síntomas de la enfermedad. Ejemplos no limitantes de enfermedades para las cuales pueden ser terapéuticamente útiles los anticuerpos de

65

- dominio descritos en este documento incluyen, aunque sin limitación, enfermedad de Addison, alergia, espondilitis anquilosante, asma, aterosclerosis, enfermedades autoinmunitarias del oído, enfermedades autoinmunitarias del ojo, gastritis atrófica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, parotitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, angitis linfocítica benigna, colitis, cardiopatía coronaria, enfermedad de Crohn, diabetes (Tipo I), diabetes, incluyendo diabetes Tipo 1 y/o Tipo 2, epididimitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, anemia hemolítica, purpura trombocitopénica idiopática, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), respuesta inmunitaria a productos de fármaco recombinante, por ejemplo, factor VII en hemofilia, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, infertilidad masculina, enfermedad mixta de tejido conectivo, esclerosis múltiple, miastenia grave, mixedema primario, pénfigo, anemia perniciosa, polimiositis, psoriasis, artritis psoriásica, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, espondiloartropatías, oftalmia simpática, linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda de células T, linfoma angiocéntrico de células T testiculares, tiroiditis, rechazo de trasplantes, colitis ulcerante, uveítis autoinmunitaria, y vasculitis. Las afecciones mediadas autoinmunitarias incluyen, aunque sin limitación, afecciones en las que un tejido afectado es la diana principal, y en algunos casos, la diana secundaria. Dichas afecciones incluyen, aunque sin limitación, SIDA, alergia atópica, asma bronquial, eczema, lepra, esquizofrenia, depresión hereditaria, trasplante de tejidos y órganos, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, infarto de miocardio, apoplejía, autismo, epilepsia, fenómeno de Arthus, anafilaxis, y adicción al alcohol y a las drogas.
- Los anticuerpos de dominio de la invención también pueden ser terapéuticamente útiles en enfermedades relacionadas con injertos, tales como la enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD), el rechazo agudo de trasplante y el rechazo crónico de trasplante.
- Los anticuerpos de dominio descritos en este documento son adicionalmente útiles porque generalmente cualquier preparación de anticuerpo es útil, por ejemplo, para la formación de imágenes o de diagnóstico *in vivo*, usos de diagnóstico *in vitro*, etc.
- Para estos y otros usos puede ser deseable marcar los anticuerpos de dominio, por ejemplo, con un marcador fluorescente, colorimétrico, enzimático o radiactivo. Los métodos para marcar anticuerpos de dominio son muy conocidos en la técnica.

9. Composiciones farmacéuticas, dosificación, y administración

- Los anticuerpos de dominio de la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para administración a un sujeto. Normalmente, la composición farmacéutica comprende un anticuerpo de dominio de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usa en este documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción, y similares que son fisiológicamente compatibles. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" excluye medio de cultivo tisular que comprende suero bovino o de caballo. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol, y similares, así como combinaciones de los mismos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico en la composición. Las sustancias farmacéuticamente aceptables incluyen cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que potencian la vida útil o eficacia del anticuerpo de dominio.
- Las composiciones descritas en este documento pueden estar en diversas formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas líquidas, semi-sólidas, y sólidas de dosificación, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infundibles), dispersiones o suspensiones, polvos, liposomas, y supositorios. La forma preferida depende del modo pretendido de administración y aplicación terapéutica. Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infundibles, tales como composiciones similares a las usadas para inmunización pasiva de seres humanos con otros anticuerpos. Un modo de administración es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular).
- Las composiciones terapéuticas normalmente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma, u otra estructura ordenada adecuada para alta concentración de fármaco. Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según lo necesario, seguido por esterilización en filtro. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen secado al vacío y secado por congelación que produce un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado de una solución previamente filtrada a esterilidad del mismo. La fluidez apropiada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos.

Los anticuerpos de dominio de la invención pueden administrarse por diversos métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, la vía/modo preferido de administración es inyección o infusión intravenosa. El polipéptido también puede administrarse por inyección intramuscular o subcutánea.

- 5 Como apreciará un experto en la materia, la vía y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas realizaciones, el compuesto activo puede prepararse con un vehículo que protegerá al compuesto contra una rápida liberación, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, y sistemas micro-encapsulados de suministro. Los anticuerpos de dominio son muy adecuados para formulación como preparaciones de liberación prolongada debido en parte, a su pequeño tamaño, la cantidad de moles por dosis puede ser significativamente mayor que la dosificación de, *por ejemplo*, anticuerpos de tamaño completo. Pueden usarse polímeros biocompatibles y biodegradables tales como acetato de etilvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido poliláctico. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o son generalmente conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978. Métodos adicionales aplicables a la liberación controlada o prolongada de agentes polipeptídicos tales como los anticuerpos de dominio monovalentes descritos en este documento se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos n.º 6.306.406 y 6.346.274, así como, por ejemplo, en las publicaciones de patente de Estados Unidos n.º 20 US20020182254 y US20020051808.

También pueden incorporarse compuestos activos adicionales en las composiciones. En ciertas realizaciones, un anticuerpo de dominio de la invención se co-formula con y/o se co-administra con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el anticuerpo de dominio puede co-formularse y/o co-administrarse con uno o más anticuerpos adicionales que se unen a otras dianas (por ejemplo, anticuerpos que se unen a otras citoquinas o que se unen a moléculas de superficie celular), o, por ejemplo, una o más citoquinas. Dichas terapias de combinación pueden utilizar dosificaciones inferiores de los agentes terapéuticos administrados, impidiendo de ese modo posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden incluir una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de un anticuerpo de dominio de la invención. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de dominio puede variar de acuerdo con factores tales como la patología, edad, sexo, y peso de individuo, y la capacidad del anticuerpo de dominio de provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en que se compensa cualquier efecto tóxico o nocivo del anticuerpo o parte de anticuerpo por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz a dosificaciones y durante períodos de tiempo necesarios, para conseguir el resultado profiláctico deseado. Normalmente, como se usa una dosis profiláctica en sujetos antes de o en una fase prematura de enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad terapéuticamente eficaz.

Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta deseada óptima (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, puede administrarse un único bolo, pueden administrarse varias dosis divididas en el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse de forma proporcional según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Es ventajoso formular composiciones parenterales en forma monodosis para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. Forma monodosis como se usa en este documento se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido.

- 50 Un intervalo no limitante para una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un anticuerpo de dominio es 0,1-20 mg/kg, y en un aspecto 1-10 mg/kg. Debe apreciarse que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier sujeto particular, deben ajustarse regímenes de dosificación específicos en el tiempo de acuerdo con las necesidades del individuo y el criterio profesional del médico que administra.

La eficacia del tratamiento con un anticuerpo de dominio de la invención la juzga el médico especialista basándose en la mejora en uno o más síntomas o indicadores de la patología o trastorno que se está tratando. Una mejora de al menos el 10 % (aumento o disminución, dependiendo del indicador que se está midiendo) en uno o más indicadores clínicos se considera "tratamiento eficaz", aunque se incluyen mejoras mayores, tales como, aproximadamente el 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 75 %, 90 %, o incluso 100 % o, dependiendo del indicador que se esté midiendo, más del 100 % (por ejemplo, dos veces, tres veces, diez veces, etc., hasta e incluyendo la obtención de un estado sin enfermedad. Los indicadores pueden ser mediciones físicas, por ejemplo, niveles de enzima, citoquina, factor de crecimiento o metabolito, tasa de crecimiento celular o muerte celular, o la presencia o cantidad de células anormales. También puede medirse, por ejemplo, diferencias en la cantidad de tiempo entre brotes de síntomas de la enfermedad o trastorno (por ejemplo, para enfermedades remitentes/recidivantes, tal como esclerosis múltiple).

Como alternativa, puede confiarse en mediciones no físicas, tales como una reducción informada en el dolor o malestar u otro indicador de patología para evaluar la eficacia del tratamiento. Cuando se hacen mediciones no físicas, pueden usarse diversas escalas o índices clínicamente aceptables, por ejemplo, el índice de actividad de enfermedad de Crohn, o CDAI (Best et al. (1976) Gastroenterology 70: 439), que combina indicadores físicos, tales como hematocrito y la cantidad de líquido o deposiciones muy sueltas, entre otros, con factores informados por el paciente tales como la gravedad del dolor abdominal o calambres y bienestar general, para asignar un valor de enfermedad.

La eficacia del tratamiento para psoriasis, por ejemplo, puede controlarse usando el Índice de Psoriasis de Salford (SPI) o Índice de Gravedad del Área de Psoriasis (PASI). El PASI es el método más habitualmente usado para evaluar la gravedad de la enfermedad psoriasis en ensayos clínicos, aunque puede ser complicado en exceso para su uso en la práctica clínica día a día. El método implica dividir el cuerpo en cuatro secciones (piernas, que tienen el 40 % de la piel de una persona; el cuerpo (área troncal: estómago, pecho, espalda, etc.) con el 30 %; los brazos (20 %); y la cabeza (10 %)). Cada una de estas áreas se valora en sí misma, y después los cuatro valores se combinan en el PASI final. Para cada sección, el porcentaje de área de piel implicada, se estima y después se transforma en un grado de 0 a 6:

0 % de área implicada, grado: 0
 < 10 % de área implicada, grado: 1
 10-29 % de área implicada, grado: 2
 30-49 % de área implicada, grado: 3
 50-69 % de área implicada, grado: 4
 70-89 % de área implicada, grado: 5
 90-100 % de área implicada, grado: 6

La gravedad se estima por cuatro parámetros diferentes: prurito (I), eritema (E) (rojez), escaras (S) y grosor (T) (la piel psoriásica es más gruesa que la piel normal). Los parámetros de gravedad se miden en una escala de 0 a 4, de ninguna a máxima.

Después se calcula la suma de los cuatro parámetros de gravedad para cada sección de piel, se multiplica por el valor de área para esa área y se multiplica por el peso de la sección respectiva (0,1 para la cabeza, 0,2 para los brazos, 0,3 para el cuerpo y 0,4 para las piernas). Ejemplo:

$$(I_{\text{cabeza}} + E_{\text{cabeza}} + S_{\text{cabeza}} + T_{\text{cabeza}}) \times A_{\text{cabeza}} \times 0,1 = \text{Totalcabeza}.$$

Al final se calcula el PASI total como una suma de los PASI de las cuatro secciones de piel. Se descubrió que una medición asistida por ordenador del área de lesión psoriásica mejora la potencia del ensayo clínico, en comparación con el enfoque convencional. Las estimaciones del médico del área de lesión psoriásica tienden a sobrestimarse. El índice PASI adaptado, donde el área psoriásica no se convierte en un grado de área, pero se mantiene como una variable continua, también mejoraba la potencia del ensayo clínico. El PASI modificado que implica medición de área asistida por ordenador como una variable continua se llama: Valor de gravedad y área continua de psoriasis asistida por ordenador cPcASI).

La eficacia del tratamiento para el rechazo de trasplante de órganos también puede controlarse. Las tasas de supervivencia de pacientes con trasplante de órgano (actualmente en aproximadamente el 70-85 % durante 5 años para todos los órganos trasplantados) han mejorado como resultado de avances en la conservación de órganos y tratamientos inmunosupresores. Sin embargo, el rechazo de órganos, especialmente el rechazo agudo que sucede en las primeras semanas después de cirugía, así como el rechazo crónico de injerto, aún es una de las causas principales de fallo funcional en trasplante de órganos. El diagnóstico actual o confirmación de rechazo de injerto después de trasplante de un órgano sólido requiere biopsia de tejido para detectar la infiltración de células inmunitarias (por ejemplo, células T, macrófagos, etc.) en el injerto y otros cambios patológicos. La biopsia tisular no es solamente invasiva, sino que está asociada con riesgo aumentado para la salud para el paciente y es propensa a errores de muestreo que pueden conducir a resultados falsos negativos. Se están desarrollando métodos alternativos no invasivos, tales como imágenes de resonancia magnética (RM) que pueden usarse para controlar la acumulación de células inmunitarias en el órgano rechazado (Ho et al., (2004) Curr. Pharm. Biotech., 5: 551-566).

Según se usa el término en este documento, "profilaxis" realizada usando una composición como se describe en este documento es "eficaz" si la aparición o gravedad de uno o más síntomas se retarda o reduce en al menos un 10 %, o se elimina, respecto a dichos síntomas en un individuo similar (ser humano o modelo animal) no tratado con la composición.

Aunque los anticuerpos de dominio de la invención se unen a CD28 humana, cuando se tiene que evaluar su efecto en un sistema de modelo animal, el polipéptido debe reaccionar de forma cruzada con uno o más antígenos en el sistema de modelo animal, en un aspecto, a alta afinidad. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si esta condición se satisface para un sistema de modelo animal dado y un anticuerpo de dominio dado. Si se satisface esta condición, la eficacia del anticuerpo de dominio puede examinarse administrándolo a un modelo animal en

condiciones que imitan una patología y controlando una o más indicadores de esa patología para al menos una mejora del 10 %.

10. Modelos animales

Los anticuerpos de dominio de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos autoinmunes en que la señalización de CD28 está inapropiadamente activa. Existen varios modelos animales en que puede evaluarse la eficacia terapéutica de un anticuerpo de dominio dado, como se analiza a continuación.

10.1. Modelo de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (CD4⁺ CD45RB^{elevado} a ratones SCID o Rag^{-/-}) - modelo crónico

Un modelo de IBD incluye usar el sistema de inmunidad e inflamación de la mucosa analizado por De Winter et al. (1999) Am. J. Physiol. 276: G1317-1321. En resumen, IBD es un trastorno inmunitario multifactorial de etiología incierta. Varios modelos de ratón de inflamación en la mucosa que se parecen a IBD han proporcionado una idea de los mecanismos que controlan la función inmunitaria de la mucosa tanto normal como patológica. En un aspecto, la inyección en ratones inmunodeficientes de un subconjunto de linfocitos T CD4 (+), las células CD4 (+) CD45RB^{elevado}, conduce a inflamación del intestino. La patogénesis se debe en parte a la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. En otro aspecto, la inducción de colitis puede prevenirse por co-transferencia de otra subpoblación CD4 (+), las células T CD4 (+) CD45RB^{bajo}. Esta población se comporta de forma análoga a la población CD4 (+) CD45RB^{elevado} en términos de la adquisición de marcadores de activación y regreso al intestino del hospedador. Sin embargo, su perfil de linfocinas cuando se activan es diferente, y las citoquinas antiinflamatorias secretadas y/o inducidas por células T CD4 (+) CD45RB^{bajo} previenen la colitis. De Winter et al. proporcionan una descripción del modelo de transferencia adoptiva y los factores que promueven o previenen la patogénesis de colitis.

10.2. Modelo de artritis espontánea en ratones KRN TCR Tg cruzados con NOD - modelo crónico

Se proporciona un modelo de enfermedad específica de órgano provocada por autoinmunidad sistémica por Kouskoff et al. (1996) Cell 87: 811-822. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica de las articulaciones caracterizada por invasión de leucocitos y activación de sinoviocitos seguida por destrucción de cartílago y hueso. La etiología y patogénesis de AR están mal comprendidas. Kouskoff et al. presentan un modelo espontáneo de ratón de AR, generado por cruce de una línea transgénica de receptor de células T (TCR) con la cepa NOD. Toda la descendencia desarrolla una enfermedad articular altamente reminiscente de AR en seres humanos. El desencadenante para el trastorno murino es el reconocimiento casual de una molécula del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clase II derivado de NOD por el TCR transgénico; la progresión a artritis implica células T CD4⁺, B, y probablemente mieloides.

10.3. Artritis inducida por colágeno en ratón - modelo crónico

Se proporciona un modelo de ratón de artritis inducida por colágeno por Brand et al. (2004) Methods Mol. Med. 102: 295-312. En resumen, la artritis inducida por colágeno (CIA) es una enfermedad autoinmunitaria experimental que pueden provocarse en cepas susceptibles de roedores (ratas y ratones) y primates no humanos por inmunización con colágeno tipo II (CII), la proteína constituyente principal del cartílago articular. Después de inmunización, los animales desarrollan una poliartritis autoinmunitaria que comparte varias características clínicas e histológicas con AR. La susceptibilidad a CIA en roedores está ligada a las moléculas de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), y la respuesta inmunitaria a CII está caracterizada tanto por estimulación de células T específicas de colágeno como la producción de altos títulos de anticuerpo específico tanto para el inmunógeno (CII heterólogo) como el auto-antígeno (CII de ratón). Histológicamente, la CIA murina se caracteriza por una sinovitis intensa que corresponde precisamente con la aparición clínica de artritis. Estos datos experimentales son útiles para evaluar CIA a causa de las similitudes patológicas entre CIA y AR.

10.4. Proliferación de células T inducida por antígeno *in vivo* - modelo agudo

El uso de transferencia adoptiva de células T transgénicas de receptor de antígeno de células T para el estudio de la activación de células T *in vivo* proporciona un modelo para la proliferación de células T inducida por antígeno. Pape et al., (1997) Immunol. Rev. 156: 67-78 analiza la transferencia adoptiva de células T transgénicas de TCR que expresan de forma uniforme un TCR identificable de especificidad de péptido/MHC conocida que puede usarse para controlar el comportamiento *in vivo* de células T específicas de antígeno. El sistema se usó para demostrar que células T vírgenes se activan inicialmente con las zonas de células T de tejido linfoides secundario para proliferar de un dependiente de B7. Si están presentes adyuvantes o citoquinas inflamatorias durante este período, se acumulan cantidades potenciadas de células T, migran a folículos ricos en células B, y adquieren la capacidad de producir IFN- γ y las células B auxiliares producir IgG2a. Si está ausente la inflamación, la mayoría de las células T específicas de antígeno inicialmente activada desaparecen sin entrar en los folículos, y las supervivientes son malas productoras de IL-2 e IFN- γ .

Ejemplos

Ejemplo 1: Selección de anticuerpos de dominio de unión

5 Las selecciones de anticuerpos de dominio de unión (dAb) se realizaron con Quimera de CD28 humana recombinante/Fc (R&D Systems, Abingdon, R.U.). La biblioteca de anticuerpos de dominio usada para las selecciones se basó en una región flanqueante VH humana simple (V3-23 aka DP47, y JH4b) y una región flanqueante VL humana simple (012/02 aka DPk9, y Jk1). Los genes de dAb se unieron genéticamente a la proteína del gen III del fago fd bajo el control de la secuencia líder GAS1 en el vector pDOM4 que contenía todos los genes fd necesarios para generar partículas fágicas infecciosas. La primera ronda de selección de fagos se realizó premezclando la biblioteca de fagos (4 combinaciones para las bibliotecas VH [VH11-13, VH14-15, VH16-17, VH18-19] y una única combinación para la biblioteca VK) con MPBS al 2 % (solución salina tamponada con fosfato suplementada con leche descremada en polvo Marvel al 2 %) y añadiendo CD28-Fc (R&D Systems, R.U.) hasta una concentración final de 100 nM. La mezcla se incubó durante al menos 1 hora a temperatura ambiente mezclando sucesivamente, después los complejos antígeno-fago se capturaron usando Dynabeads (Dynal, Suecia) de proteína G y se lavaron 8 veces con 1ml PBST (PBS suplementado con Tween 20 al 0,1 %) seguido por un único lavado en 1 ml PBS. El fago lavado se eluyó del complejo antígeno/perla incubando con 0,5 ml de tripsina a 1 mg/ml Tipo XIII de páncreas bovino (Sigma Aldrich, R.U.) en PBS (suplementado con Tris-HCl 5 mM pH 7,4, CaCl₂ 0,1 mM). Los fagos eluidos se usaron para infectar *E. coli* y se determinaron los títulos resultantes de fago entre 1x10⁴ a 1x10⁵ unidades de título (u.t.)/ml, donde u.t./ml es una medida de las partículas fágicas infecciosas por ml. Una medida de u.t. se determina a través de la infección de *E. coli* con fago de una dilución dada, seguido por cultivo de *E. coli* infectada en placas de agar selectivo.

Se realizó una segunda ronda de selección usando fago enriquecido recuperado de la ronda previa de selección con una concentración final de CD28-Fc 50nM seguido por captura usando perlas de proteína G como se ha descrito anteriormente. Los títulos resultantes estaban en el intervalo de 1x10⁶ a 1x10⁹ u.t./ml.

Se realizó una tercera ronda de selección usando CD28-Fc 10 nM seguido por captura usando perlas de proteína G. Los títulos de fago eluido estaban en el intervalo de 2x10⁹ a 8x10⁹ u.t./ml.

Se realizó ELISA de fago monoclonal después de las rondas 2 y 3 de selección. Todos los lavados se realizaron usando 3 lavados de 250 µl de PBST seguidos por 3 lavados de 250 µl de PBS. Las placas se recubrieron durante una noche a 4 °C con 1 mg/ml y 0,6 mg/ml de CD28-Fc en PBS respectivamente. Las placas se lavaron, después se bloquearon con MPBS al 2 % durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se añadieron los sobrenadantes de fago a un volumen igual de MPBS al 2 % y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se detectó el fago unido con conjugado anti-M13-HRP (GE Healthcare, R.U.) diluido 1:5000 en MPBS al 2 % y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y el ELISA se reveló usando solución de peroxidasa SureBlue 1-Component TMB MicroWell (KPL Inc, EE.UU.). Se identificaron fagos específicos por comparación con una placa recubierta con 1mg/ml de Fc (Sigma Aldrich, R.U.). Después de la ronda 2, los fagos específicos se identificaron principalmente en combinaciones de biblioteca VH14-15, VH18-19 y VK, mientras que en la ronda 3, permanecieron pocos fagos específicos. Todas las combinaciones de la ronda 2 se subclonaron en pDOM5 y se seleccionaron como fago soluble. El ELISA de fagos se muestra en la FIG. 6.

Ejemplo 2: Identificación de secuencias para dAb de unión

Se identificaron dAb de unión del siguiente modo. Se picaron noventa y seis colonias individuales (pDOM5) de cada uno de los resultados VH14-15, VH18-19 y VK y se expresaron en 200 µl de caldo Terrific que contenía medio de autoinducción OnEx (Novagen, R.U.) durante una noche a 37 °C con agitación a 250 rpm en grupos de cultivo celular de 96 pocillos Costar (Corning Incorporated, EE.UU.). Los cultivos se centrifugaron para sedimentar las células y los sobrenadantes se ensayaron por ELISA de unión a antígeno para dAb de unión a CD28. Se recubrieron inmunoplaacas de 96 pocillos Maxisorp (Nunc, EE.UU.) durante una noche a 4 °C con 1 mg/ml de CD28-Fc en PBS, después se lavaron. Todos los lavados fueron como se ha descrito para el ELISA de fagos. Las placas se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con 200 µl de PBS que contenía Tween 20 al 1 % y después se lavaron. El sobrenadante de cultivo aclarado que contenía dAb se añadió a la placa ELISA en presencia de proteína A para VH (Sigma, R.U.) o proteína L para VK (Sigma, R.U.) para aumentar la potencia de la señal ELISA por entrecruzamiento de los dAb VH o VK respectivamente. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente, después se lavaron. Los dAb unidos se detectaron usando un proceso de dos etapas, en primer lugar se añadió 9E10 (IgG anti-myc, Sigma-Aldrich, R.U.) diluido 1:2000 en PBST durante 1 hora a temperatura ambiente, después se lavó, seguido por anti-Fc de ratón-HRP diluido 1:2000 en PBST durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron y se reveló el ELISA usando solución de peroxidasa SureBlue 1-Component TMB MicroWell (KPL Inc, EE.UU.) y se permitió el desarrollo del color. La reacción colorimétrica se detuvo mediante la adición de un volumen igual de HCl 1 M y la placa ELISA se leyó a 450 nm. Se identificaron clones específicos de CD28 por comparación con una placa de control recubierta con Fc solamente (véase la FIG. 7 para un ejemplo de ELISA soluble). Se secuenció el ADN de todos los clones específicos y se identificaron inicialmente 28 clones únicos (véase el apéndice para las secuencias). Se exploraron dos placas adicionales de sobrenadantes de dAb para la unión a CD28-Fc por análisis BIAcore (GE Healthcare, R.U.). De esta selección, se identificaron 30 secuencias

adicionales únicas.

Las secuencias de aminoácidos de dAb en los siguientes ejemplos no corresponden necesariamente de forma exacta con las secuencias de dAb descritas en la lista de secuencias. En algunos casos, las secuencias de aminoácidos de dAb pueden contener restos adicionales de aminoácido en el extremo N-terminal de la proteína, que se introducen para facilitar la clonación en un vector de expresión. En los Ejemplos 5 y siguientes, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de dAb expresados de forma recombinante puede contener una secuencia Ser Thr en el extremo N-terminal. Se cree que estos restos N-terminales adicionales no afectan a la actividad biológica de los dAb.

10 Ejemplo 3: Caracterización de propiedades de unión de dAb

Para caracterizar la actividad de unión de los dAb secuenciados, se expresaron los 58 clones y se purificaron y ensayaron en el BIAcore frente a un chip CM5 recubierto con 12500 UR (unidades de respuesta) de CD28-Fc. Un total de nueve clones mostró unión, incluyendo DOM21-4, DOM21-6, DOM21-18, DOM21-20, DOM21-22, DOM21-27 y DOM21-28 (véase la FIG. 8 para trazas BIAcore) y DOM21-38 y DOM21-44.

Las concentraciones de proteína usadas para el análisis BIAcore fueron las siguientes:

DOM21-4	42,3 μ M
DOM21-6	68,1 μ M
DOM21-18	13,8 μ M
DOM21-20	57,5 μ M
DOM21-22	19,4 μ M
DOM21-27	14,7 μ M
DOM21-28	16,6 μ M.

20 Varios dAb descritos y caracterizados en este documento se han alineado para comparar la identidad de secuencia con actividad observada;

DOM21-18 (VK) y 1h-239-891 (VK) son un 82,4 % idénticos.
 DOM21-28 (VK) y 1h-239-891 (VK) son un 83,3 % idénticos.
 DOM21-28 (VK) y 1h-239-850 (VK) son un 85,2 % idénticos.
 1h-239-891 (VK) y 1h-239-850 (VK) son un 96,3 % idénticos.
 DOM21-4 (VH) y 1h-99-238 (VH) son un 81,7 % idénticos.
 DOM21-20 (VH) y 1h-99-238 (VH) son un 78,9 % idénticos.
 DOM21-4 (VH) y 1h-239-850 (VK) son un 23,9 % idénticos.

	1	50
1h-239-891	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPITWPFLEWYQQKPGKAPKLLTYF	
DOM21-18	(1) DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGTSLNWYQQKPGKAPKLLTYQ	
	51	100

1h-239-891	(51)	TSRLRHGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQ	
DOM21-18	(51)	ASLLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLALRPMTPGQ	
		101	
1h-239-891	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 476)	
DOM21-18	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 455)	
		1	50
1h-239-891	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPINWPFLEWYQOKPGKAPKLLIYF	
DOM21-28	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHSLVWYQOKPGKAPKLLIYF	
		51	100
1h-239-891	(51)	TSRLRHGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQ	
DOM21-28	(51)	ASLLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGMTPPTFGQ	
		101	
1h-239-891	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 476)	
DOM21-28	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 456)	
		1	50
1h-239-850	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPINWPFLEWYQOKPGKAPKLLIYF	
DOM21-28	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHSLVWYQOKPGKAPKLLIYF	
		51	100
1h-239-850	(51)	TSRLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVSMPATFSQ	
DOM21-28	(51)	ASLLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGMTPPTFGQ	
		101	
1h-239-850	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 58)	
DOM21-28	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 456)	
		1	50
1h-239-850	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPINWPFLEWYQOKPGKAPKLLIYF	
1h-239-891	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPINWPFLEWYQOKPGKAPKLLIYF	
		51	100
1h-239-850	(51)	TSRLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVSMPATFSQ	
1h-239-891	(51)	TSRLRHGVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQ	
		101	
1h-239-850	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 58)	
1h-239-891	(101)	GTKVEIKR (SEQ ID NO: 476)	
		1	50
1h-99-238	(1)	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSW	
DOM21-4	(1)	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYHMAWVRQAPGKGLEWVSV	
		51	100
1h-99-238	(51)	IEASGVQTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLR AEDTAVYYCAKSP	
DOM21-4	(51)	ISLGLQTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLR AEDTAVYYCAEYG	
		101	120
1h-99-238	(101)	FGPLYGFDYRGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 273)	
DOM21-4	(101)	G---AFDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 401)	
		1	50
1h-99-238	(1)	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSW	
DOM21-20	(1)	EVQLLESQGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPAYSMI WVRQAPGKGLEWVST	
		51	100
1h-99-238	(51)	IEASGVQTFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLR AEDTAVYYCAKSP	
DOM21-20	(51)	ISPLGYSTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLOMNSLR AEDTAVYYCAEQT	
		101	123
1h-99-238	(101)	FGP---LYGFDYRGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 273)	
DOM21-20	(101)	AYLN RATEHEDYWGQGT LVTVSS (SEQ ID NO: 402)	
		1	50
1h-239-850	(1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPINP--P LEWYQOKPGK-----A	
DOM21-4	(1)	EVQLLES-GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYHMAWVRQAPGKGLEWVS	
		51	100
1h-239-850	(44)	PKLLIYFTSR LQSGVPSRFGSGSG--TDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNV	

DOM21-4 (50) VIDSEGLQTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEY
 101 117
 1h-239-850 (92) VSMPATFSQGTKVELKR (SEQ ID NO: 58)
 DOM21-4 (100) GGAFDYGGGTLVTSS (SEQ ID NO: 401)

Ejemplo 4: Ensayo de actividad de dAb *in vitro*

- 5 La actividad de dAb se ensayó *in vitro* del siguiente modo. Se expresaron siete de los dAb (DOM21-4, DOM21-6, DOM21-18, DOM21-20, DOM21-22, DOM21-27 y DOM21-28) y se purificaron en una escala mayor. Se usaron muestras de dAb reducidas en endotoxinas a una concentración de reserva de 100 μ M para determinar si los dAb podían inhibir la actividad de CD28 en una célula basándose en ensayo *in vitro* similar al descrito por Boulougouris, J. Immunol. 1998, 161(8): 3919-3924. Se realizaron ensayos de proliferación por triplicado en placas de 96 pocillos en un volumen final de 200 μ l por pocillo usando medio RPMI 1640 que contenía FCS al 10 % y antibióticos. Se cultivaron células T CD4 positivas humanas (5×10^4) en presencia de 1 μ g/ml de anticuerpo anti-CD3 (OKT3) más células CHO transfectadas que expresaban CD80 o CD86 y dAb o anticuerpo de control en un intervalo de concentraciones. Los ensayos se incubaron a 37 °C durante entre 18 horas a 72 horas en presencia de 1 μ Ci de [³H]-timidina por pocillo. Las células se recogieron en placas de filtro de 96 pocillos usando un recolector de 96 pocillos Packard (Meriden, CT), y se determinó la captación de [³H]-timidina mediante recuento de centelleo líquido. Cuatro dAb, DOM21-4, DOM21-18, DOM21-20 y DOM21-28 mostraron actividad inhibidora mostrando DOM21-4 y DOM21-28 el mayor grado de inhibición (FIG. 9A y 9B).

20 La secuencia de ADN de dAb únicos identificados en el ensayo de unión a receptor como inhibidores de CD28 que se unen a CD80 o CD86 se detallas a continuación. Las secuencias de aminoácidos también se exponen a continuación, con las regiones CDR para diversos dAb en fuente negra.

>DOM21-1

25

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
 CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGATGCGTATTCGATGATTTGGGTCCGCCAGG
 CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTACTCCGCAGGGTGATAGGACATAC
 TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCGAAGAACACGCT
 GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGCAAG
 CTGGTTGGAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
 ID NO:1)

>DOM21-2

25

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
 CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGTGGATTATGAGATGGCTTGGGTCCGCCAGG
 CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTGGAATGATGGCGCTGCTACATAC
 TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCGAAGAACACGCT
 GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
 ATGATGCTGCTTTTGGACTACTGGGGTCAGGGAGCCCTGGTCACCGTCTCGAGCG (SEQ
 ID NO:2)

30

>DOM21-3

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTGCGTATTCTATGGGGTGGGCCCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATGGATTACGGGGAATGGTGGTTCTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
CGGAGGAGCCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO:3)

>DOM21-4

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTAGGTATCATATGGCGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGTGATTGATTCTCTTGGTCTTCAGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGAAT
ATGGTGGTGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCG (SEQ
ID NO:4)

5

>DOM21-5

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTACTCATATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACATATTACTCCGGATGGTCTTATTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
GTAGGTTGGTTGATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCG
(SEQ ID NO:5)

10

>DOM21-6

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGAGAAATTATGGTATGGCTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAATATTGGTCGGGCTGGTAGTGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
TTCAGTCGTGGAGGACTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:6)

15

>DOM21-7

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTCCCTGCGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGAGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATATATTGATGGGCGTGCTGAGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGCGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
TTGATACTCTGATTTCTGAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC (SEQ ID NO:7)

>DOM21-8

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTCCCTAATTATACGATGTGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTAGTGGTACTGGTCATACTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
TTGGGCCTAATAATCTTATGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC (SEQ ID NO:8)

5

>DOM21-9

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCGAGTTATGATATGGGTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCGATTTCCGCGGATGGTACGTTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
CTTCTTTTGATAAGTATAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC (SEQ ID NO:9)

10

>DOM21-10

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTAAGTATACGATGTGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTGATCCTGTTGGTAATTTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
GGGGGCCGACGTCGTCTAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC (SEQ ID NO:10)

15

>DOM21-11

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTGAGTATGGTATGAAGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTGATAATGTTGGTTCGGTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
CTACGCCTGTTTTGCTGCCGCTTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:11)

>DOM21-12

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGATTCTTATAATATGGGTTCGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTTGAGTGGGTCTCAGCTATTGCGGCTAATGGTCGTGTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
TGACGAATATGGCGTATGGTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:12)

5

>DOM21-13

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGATCTGTATTGATGGCTTCGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCACATATTGATAGGGCTGGTATGATTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
TTTCTAATGCTGTTAATATGCAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:13)

10

>DOM21-14

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTAAGTATACGATGTGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTGATCCTGTTGGTAATTTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
GTCATAGGCCTTCGACGCAGGATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGNCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:14)

15

>DOM21-15

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTCTGATTATAAGATGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATGGATTGATAAGGGTGGTATTATTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
TGTTTCCTAAGTTTCGGCCGGCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGCG (SEQ ID NO:15)

>DOM21-16

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGAGGATTATGGGATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACATATTAATCGTTCTGGTCTGGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
TTCTGAATGCTCCTAATTTTAAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGCG (SEQ ID NO:16)

5

>DOM21-17

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAATCGTTATGCGATGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATGGATTGATGGTAATGGTCTGGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
GGACTAGGTCTCATCTGATTGCGGTGGGTCTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:17)

10

>DOM21-18

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTAC
CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGGTACTTCGTTAAATTGGTACCAGCAGAAAC
CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGACCTATCAGGCTTCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCA
TCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGGCGCTGCGTCCTATGACGTTTC
GCCAAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGGG (SEQ ID NO:18)

15

>DOM21-19

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTGGTAATTATAATATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGGTATTACGAAGGGTGGTCGGGTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
TGGGTCCGTGAGGATGCTTAATGAGCCGCTGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGCG (SEQ ID NO:19)

>DOM21-20

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTCCGGCGTATTGATGATTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCGCCGCTGGGTATTTCGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGGAAC
AGACGGCTTATTTGAATCGTGCTACGGAGCATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGCG (SEQ ID NO:20)

5

>DOM21-21

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTCGAAGTATGATATGGCTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCATCGATTTATGCTATTGGTGTAATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
TGAAGTCGGGGATGCAGACTCGGTTGAATTTCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGCG (SEQ ID NO:21)

10

>DOM21-22

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGAGCTGTATCAGATGGGTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTATGCCTAGTGGAATCTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
TGTGTCGTTGAATTTGGGGTTTTCATGCGGCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:22)

15

>DOM21-23

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGGCAGTATGGTATGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGGGATTAGTCCTTCTGGTAATTATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
GGAATGGGTCTCTTCCGCCTCGTGGGTCTATTTTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGCG (SEQ ID NO:23)

>DOM21-24

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAATTATAATATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGGTATTACGAAGGGTGGTCCGGTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
TGGGTCCGTGAGGATGCTTAATGAGCCGCTGTTTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGCG (SEQ ID NO:24)

5

>DOM21-25

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGGACGTATTATATGGGGTGGGCCCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTGGGGCTAATGGTGCTCCTACATAT
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
TTCGTTTCGCTTAATAGGTGGGCGGAGCCTGTGTTTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:25)

10

>DOM21-26

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTGATTATTCTATGTATTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAGAGATTAGTCCGGCGGGTCTTTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
ATTCTAAGTCTTTTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCGAGCG (SEQ
ID NO:26)

15

>DOM21-27

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTAC
CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTGGGACGGGTTTACGGTGGTACCAGCAGAAAC
CAGGGAAAGCCCCCTATGCTCCTGATCTATCGGGCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCA
TCACGTTTTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACGACTCTTCAGCCTTTTACGTTCA
GCCAAGGGACTAAGGTGGAAATCAAACGGG (SEQ ID NO:27)

>DOM21-28

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTAC
CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTAGTCATTCGTTAGTTTGGTACCAGCAGAAAC
CAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCA
TCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGTATGACTACGCCTTTTACGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGGG (SEQ ID NO:28)

5

>DOM21-30

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGATAGTTATGATATGAATTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACAGATTTCTGCTGATGGTCATTTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
CGCGGAGTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO:29)

10

>DOM21-31

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGGGATTATATGATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTGATTCTCATGGTAATCGTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
ATAFGACGGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO:30)

15

>DOM21-32

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGGGAGTATATGATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTAATGGTGTGGGTAATTCTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
ATCAGGTGGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO: 31)

>DOM21-33

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAGTGATTATATGATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTACGTCTGAGGGTTGCGATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
ATACGTCTGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO: 32)

5

>DOM21-34

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGGAGGTATATGATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCACGGATTTCTGGTCCCTGGTACGGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
ATGATACGGGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO: 33)

10

>DOM21-35

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTCTTCTTATGCTATGATTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGAGATTTCTCCTTATGGTAATCATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
CTGATCGGCGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO: 34)

15

>DOM21-36

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTACTTTCGTATGGGATGCAGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTTCCTACTGATGGTATGGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
TTGGGGTTAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ
ID NO:35)

>DOM21-37

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTGATTATATGATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAATTATTCGTGTGCCTGGTTCGACTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
AGAAGGGTGATGAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:36)

5

>DOM21-38

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTATTCTGTATGATATGCAGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGATTTCTGCTAATGGTCATGATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
GTCCGCATTATTTGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:37)

10

>DOM21-39

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGCGCAGCCTCCGGATTACCTTTACTAAGTATTTTATGGGTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACTGATTGATCCGCGTGGTCCTCATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
AGTTGGGTGAGGAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:38)

15

>DOM21-40

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTAAGACTTATACGATGAGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTAATTCGAGTGGTACTTTGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
CTAGTTCTTATACGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:39)

>DOM21-41

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCGATGTATAGTATGAAGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTTCAATGCTGGTGATATTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGGAAT
CGTTTAGGTCTCGTTATTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC
(SEQ ID NO:40)

5

>DOM21-42

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGATGATTATCTTATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCACTGATTCGTATGAGGGGTCTGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
ATTCTCTTACTACTAATCTTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC (SEQ ID NO:41)

10

>DOM21-43

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTACTGATTATATGATGGCTTGGGCCCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAATTATTGGGACTACTGGTACGTGGACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
CTAATGCGTATGAGAGTGAGTTTGAATACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC (SEQ ID NO:42)

15

>DOM21-44

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCGCGGTATACTATGGTGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTCATTTTGATGGTCCGACTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAATAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
ATGAGTGGGCGTCTCTTAAGCATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:43)

>DOM21-45

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGAGGATTATATGATGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATTTATTAATCTGCCTGGTGGTTCGTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
AGACTCATGGGCTGACTGGTTATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:44)

5

>DOM21-46

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTTTGTATGGTATGGCTTGGGCCCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTGGGATGCATGGTGATACATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
TTTGTGGGGCTACGTATTGTAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:45)

10

>DOM21-47

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAAGTATGTATGGCTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAATTATTGATTCCCTTGGGTTCCTACTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
GGGTTTGTGGTTTCATTATGATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC
TCGAGC (SEQ ID NO:46)

15

>DOM21-48

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGAGGTGTATGGTATGTCTTGGGCCCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATTGATTGATGCGGGTGGTCGGAATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
CGACGACGCGTGCTTATAGTGATTATTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC (SEQ ID NO:47)

>DOM21-49

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGAGAAATTATGATATGCATTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGGGATTACTACGCATGGTAGGCGTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
GTGATAATTTGAATATGAATGTGGATTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC (SEQ ID NO:48)

5

>DOM21-50

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTATTAAGTATGATATGTGTTGGGCCCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATGTATTGAGTCTAGTGGTCAGAATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
GTCTGAATGATAGTTGTAATGTTTATTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC (SEQ ID NO:49)

10

>DOM21-51

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGTAATTATAATATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGATATTGGTCGTTATGGTAGGGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
CTCAGCGTATGGTTAATCCGTGCGCTTTTACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC (SEQ ID NO:50)

15

>DOM21-52

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCTTCCGGATTACCTTTTGTTAGTTATAGTATGGGTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAATTATTTCCGGGCGAGGTACTGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAT
CGCCGATGGTTTTTGCTTTGGATGGGAGGTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:51)

>DOM21-53

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTACAGCCTCCGGATTACCTTTTCTGAGTATAGTATGGGGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTACGCCGTGTTGGTGTTTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAG
GGAGGCCTGGGCCCGCATGGTTGGTCTTTTCCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:52)

5

>DOM21-54

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGGGCGAGTATATGATGGGTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTGATAAGTCCGGTTATAGTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAA
GTGGGATTGATTGCGGGGGTCTGATGACTAAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:53)

10

>DOM21-55

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTGCTCGTTATCGTATGGCGTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTCTGAGTGATGGTGCGGTTACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
CTGGGGGGAATGCGTGGTCTACTCGGGTTACTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:54)

15

>DOM21-56

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTTTTACGTATACNATGGCTTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTACGCCGCTTGGTTATAATACATAC
TACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAC
CGTCGGATGTGAAGGTGTCTCCGCTGCCGAGTTTGTACTACTGGGGTCGGGGAACCCTG
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:55)

>DOM21-57

GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCT
CTCCTGTGCAGCCTCCGGATTACCTTTACTATGTATGGTATGCATTGGGTCCGCCAGG
CTCCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTTCTCAGTATGGTCTTTCTACATAC
TACGCAGATTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCT
GTATCTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAG
GGTCTATGAGGCGGGTGTTTAGTAGTTCGGATACTTTTGTACTACTGGGGTCAGGGAACC
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO:56)

5

>DOM21-58

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTAC
CATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATAGGTGATCGGTTACATTGGTACCAGCAGAAAC
CAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGTATTTCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCA
TCACGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCA
ACCTGAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTTGGGCTGTATCCTACTACGTTTCG
GCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG (SEQ ID NO:57)

10

DOM21-4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYHMAWVRQAPGKGLEWVSVIDSLGLQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEYGGAEFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:401)

15

DOM21-20

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPAYSMIWVRQAPGKGLEWVSTISPLGYSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEQTAYLNRATEHFDYWGQGLT
VTVSS (SEQ ID NO:402)

DOM21-1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDAYSMIWVRQAPGKGLEWVSTITPQGDRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQAGWSFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:403)

20

DOM21-2

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVDYEMAWVRQAPGKGLEWVSTISNDGAATY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDDAAFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:404)

DOM21-3

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFGAYSMGWARQAPGKGLEWVSWITGNGGSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAEFPFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:405)

DOM21-4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYHMAWVRQAPGKGLEWVSVIDSLGLQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEYGGAFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:406)

DOM21-5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTHYSMGWVRQAPGKGLEWVSHITPDGLITY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRLVDFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:407)

DOM21-6

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFENYGMWVRQAPGKGLEWVSNIGRAGSVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVQSWRTFDYWGQGLVTVSS
(SEQ ID NO:408)

DOM21-7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPAYSMGWVRQAPEKGLEWVSYIDGRGAETY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIDTLISEFDYWGQGLVTVS
S (SEQ ID NO:409)

DOM21-8

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPNYTMWVRQAPGKGLEWVSSISGTGHTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKFGPNNPMFDYWGQGLVTVS
S (SEQ ID NO:410)

DOM21-9

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYDMGWVRQAPGKGLEWVSALSADGTFTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSFDKYNFDYWGQGLVTVS
S (SEQ ID NO:411)

DOM21-10

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFAKYTMWWVRQAPGKGLEWVSSIDPVGNLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRGPTSSNFDYWGQGTLVTVS
S (SEQ ID NO:412)

5

DOM21-11

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSEYGMKWVRQAPGKGLEWVSTIDNVGSVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTPVLLPLFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:413)

10

DOM21-12

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDSYNMGWVRQAPGKGLEWVSAIAANGRVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMTNMAYGSFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:414)

15

DOM21-13

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFDLYSMAWVRQAPGKGLEWVSHIDRAGMITTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVSNAVNMQFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:415)

DOM21-14

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFAKYTMWWVRQAPGKGLEWVSSIDPVGNLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRHRPSTQDFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:416)

20

DOM21-15

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFPDYKMGWVRQAPGKGLEWVSWIDKGGIITY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMF PKFRPAFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:417)

25

DOM21-16

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFEDYGMGWVRQAPGKGLEWVSHINRSGLVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVLNAPNFKFDYWGQGTLVTV
SS (SEQ ID NO:418)

30

DOM21-17

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFNRYAMGWVRQAPGKGLEWVSWIDGNGLVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTRSHSDSGWAFDYWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO:419)

DOM21-19

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYNMGWVRQAPGKGLEWVSGITKGGRVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGPSRMLNEPLFDYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:420)

5

DOM21-20

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPAYSMIWRQAPGKGLEWVSTISPLGYSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEQTAYLNRATEHFYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:421)

10

DOM21-21

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSKYDMAWVRQAPGKGLEWVSSIYAIGCNTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGSGMQTRLNSFDYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:422)

15

DOM21-22

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFELYQMGWVRQAPGKGLEWVSTIMPSGNLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMWSLNLGFHAAFDYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:423)

DOM21-23

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGQYGMWVRQAPGKGLEWVSGISPSGNITY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGNGSLPPRGSIYFDYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:424)

20

DOM21-24

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYNMGWVRQAPGKGLEWVSGITKGGRVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGPSRMLNEPLFDYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:425)

25

DOM21-25

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYIMGWARQAPGKGLEWVSSIGANGAPTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIRSLNRWAEFVFDYWGQGTLL
VTVSS (SEQ ID NO:426)

30

DOM21-26

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFADYSMYWVRQAPGKGLEWVSQISPAGSFTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDSKSFYWGQGTLLVTVSS
(SEQ ID NO:427)

DOM21-40

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKTYTMRWVRQAPGKGLEWVSTINSSGTLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSSYTFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO:428)

5

DOM21-41

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAMYSMKWVRQAPGKGLEWVSSISNAGDITY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAESFRSRYFDYWGQGLTVTVSS
(SEQ ID NO:429)

10

DOM21-42

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYLMGWVRQAPGKGLEWVSLIRMRGSVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHSITTNLFYWGQGLTVTVS
S (SEQ ID NO:430)

15

DOM21-43

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYMMAWARQAPGKGLEWVSIIGTTGTWTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTNAYESEFDYWGQGLTVTVS
S (SEQ ID NO:431)

DOM21-44

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFARYTMVWVRQAPGKGLEWVSAIHFDGRTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNEWASLKHFDYWGQGLTVTV
SS (SEQ ID NO:432)

20

DOM21-45

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEDYMMGWVRQAPGKGLEWVSFINLPGGRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQTHGLTGYFDYWGQGLTVTV
SS (SEQ ID NO:433)

25

DOM21-46

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGLYGMAWARQAPGKGLEWVSSIGMHGDTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVCGATYCNFDYWGQGLTVTV
SS (SEQ ID NO:434)

30

DOM21-47

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYVMAWVRQAPGKGLEWVSIIDSLGSTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGGLLVHYDFDYWGQGT LVT
SS (SEQ ID NO:435)

DOM21-48

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFEVYGM SWARQAPGKGLEWVSLIDAGGRNTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSTTRAYS DYFDYWGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO:436)

DOM21-49

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFENYDMHWVRQAPGKGLEWVSGITTHGRRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSDNLNMNVDFDYWGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO:437)

DOM21-50

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFIKYDMCWARQAPGKGLEWVSCI ESSGQNTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKCLNDSCNVHFDYWGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO:438)

DOM21-51

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGNYNMGWVRQAPGKGLEWVSDIGRYGRVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTQRMVNPSPFDYWGQGT LVT
VSS (SEQ ID NO:439)

DOM21-52

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVSYSMGWVRQAPGKGLEWVSIISGQGT VTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPMVFALDGRSFDYWGQGT L
VTVSS (SEQ ID NO:440)

DOM21-53

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSEYSMGWVRQAPGKGLEWVSSITPVGVFTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRPCPHGWSFRFDYWGQGT L
VTVSS (SEQ ID NO:441)

DOM21-54

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGQYMMGWVRQAPGKGLEWVSTIDKSGYSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSGIDSRGLMTKFDYWGQGT L
VTVSS (SEQ ID NO:442)

DOM21-55

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFARYRMAWVRQAPGKGLEWVSSILSDGAVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPGGNAWSTRVTFDYWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO:443)

DOM21-57

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTMYGMHWVRQAPGKGLEWVSSISQYGLSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGMRRVFSSSDTFDYWGQGT
LTVSS (SEQ ID NO:444)

5

DOM21-59

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYDMNWVRQAPGKGLEWVSQISADGHFTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRSSF DYWGQGT LTVSS
(SEQ ID NO:445)

10

DOM21-60

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYMMGWVRQAPGKGLEWVSRIDSHGNRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK HMTGFDYWGQGT LTVSS
(SEQ ID NO:446)

15

DOM21-61

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFREYMMGWVRQAPGKGLEWVSRINGVGNSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHQVGF DYWGQGT LTVSS
(SEQ ID NO:447)

20

DOM21-62

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMMGWVRQAPGKGLEWVSRITSEGSHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHTSGFDYWGQGT LTVSS
(SEQ ID NO:448)

DOM21-63

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGRYMMGWVRQAPGKGLEWVSRISGPGTVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDTGFDYWGQGT LTVSS
(SEQ ID NO:449)

25

DOM21-64

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEWVSEISPYGNHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPD RRF DYWGQGT LTVSS
(SEQ ID NO:450)

30

DOM21-65

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTSYGMQWVRQAPGKGLEWVSSIISTDGMVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLGVNFDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:451)

DOM21-66

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYMMGWVRQAPGKGLEWVSIIRVPGSTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQKGDEFDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:452)

5

DOM21-67

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFIFYDMQWVRQAPGKGLEWVSRISANGHDTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGP HYLFDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:453)

10

DOM21-68

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTKYFMGWVRQAPGKGLEWVSLIDPRGPHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQLGEEFDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:454)

15

DOM21-18

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLN WYQQKPGKAPKLLTYQASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLALRPM TFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:455)

20

DOM21-28

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSISHSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGM TTPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:456)

DOM21-18

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLN WYQQKPGKAPKLLTYQASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLALRPM TFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:457)

25

DOM21-27

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGTGLRWYQQKPGKAPMLLIYRASILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQTTLQ PFTFSQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:458)

30

DOM21-28

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQSIHSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQGMTPFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:459)

DOM21-58

5

DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQNIQDRLHWYQQKPGKAPKLLIYRISRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSLPEDFATYYCQQFGLYPTTFTFGQGTKVEIKR (SEQ ID
NO:460)

DOM21-30

10

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSYDMNWVRQAPGKGLEWVSQISADGHFTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRSSF DYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:461)

DOM21-31

15

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRDYMMGWVRQAPGKGLEWVSRI DSHGNRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHMTGF DYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:462)

DOM21-32

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFREYMMGWVRQAPGKGLEWVSRINGVGNSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHQVGFDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:463)

20

DOM21-33

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYMMGWVRQAPGKGLEWVSRI TSEGSHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHTSGEDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:464)

25

DOM21-34

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGRYMMGWVRQAPGKGLEWVSRISGPGTVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKHDTGF DYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:465)

DOM21-35

30

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEWVSEISPYGNHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPD RRFDYWGQGT LVTVSS
(SEQ ID NO:466)

DOM21-36

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFTSYGMQWVRQAPGKGLEWVSSISTDGMVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKLG VNF DYWGQGT LVT VSS
(SEQ ID NO:467)

DOM21-37

5

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFGDYMMGWVRQAPGKGLEWVSIIRVPGSTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQK GDE FDYWGQGT LVT VSS
(SEQ ID NO:468)

DOM21-38

10

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFIFYDMQWVRQAPGKGLEWVSRI SANGHDTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGP HYLF DYWGQGT LVT VSS
(SEQ ID NO:469)

DOM21-39

15

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFTKYFMGWVRQAPGKGLEWVSLIDPRGPHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQLGEEFDYWGQGT LVT VSS
(SEQ ID NO:470)

DOM21-56

20

EVQLLES GGGGLVQP GGS LRLSCAASGFTFFTYXMAWVRQAPGKGLEWVSSITPLGYNTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPSDVKVSPLPSFDYWGRTL
VT VSS (SEQ ID NO:471)

25

Se prepararon los siguientes dAb VH y VK adicionales, se aislaron y caracterizaron. Las secuencias de aminoácidos de diversos dAb se exponen a continuación, con las regiones CDR1, CDR2, y CDR3 para diversos dAb en fuente negrita. Las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de diversos dAb también se exponen por separado a continuación.

dAb VK:

1h-239-850 (SEQ ID NO:58)

30

DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASRP IWP FLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQNV SMPATFSQGTKVEIKR

1h-35 (SEQ ID NO:59)

35

DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASQYIGSALSWYQQKPGKAPKLLIYRASNLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-36 (SEQ ID NO:60)

DIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCRASRDIALDLLWYQQKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-79 (SEQ ID NO:61)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHS~~SL~~AWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QMLR~~TPFTFGQGTKVEIKR

5

1h-80 (SEQ ID NO:62)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQ~~R~~IGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QTRS~~APFTFGQGTKVEIKR

10

1h-83 (SEQ ID NO:63)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQ~~S~~IGHSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVS
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QSR~~AAPFTFGQGTKVEIKR

15

1h-108 (SEQ ID NO:64)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTALN~~WY~~QQKPGKAPKLLIYRRSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QIAL~~TPYTFGQGTKVEIKR

1h-203 (SEQ ID NO:65)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIG~~S~~VLAWYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QALR~~SPFTFGQGTKVEIKR

20

1h-207 (SEQ ID NO:66)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLAWYQQKPGKAPKLLIYHSSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QTAL~~RPF~~FT~~FGQGTKVEIKR

25

1h-238 (SEQ ID NO:67)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQ~~H~~INASLGWYQQKPGKAPKLLIYWASQLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QMVR~~TPFTFGQGTKVEIKR

30

1h-239 (SEQ ID NO:68)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQ~~S~~IYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QNAT~~NPATFGQGTKVEIKR

35

1h-18-1 (SEQ ID NO:69)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLN~~WY~~QQKPGKAPKLLTYQASFLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS~~SL~~QPEDFATYYCQ~~QLAL~~RPMTFGQGTKVEIKR

1h-18-2 (SEQ ID NO:70)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLNWWYQQKPGKAPKLLTYQASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQLALRPMTFGQGTKVEIKR

1h-18-3 (SEQ ID NO:71)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLNWWYQQKPGKAPKLLTYRASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQLALRPMTFGQGTKVEIKR

1h-18-4 (SEQ ID NO:72)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLNWWYQQKPGKAPKLLAYQASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQLALRPMTFGQGTKVEIKR

1h-18-5 (SEQ ID NO:73)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLNWWYQQKPGKAPKLLTYQASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQLAMRPMTFGQGTKVEIKW

1h-18-6 (SEQ ID NO:74)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTSLNWWYQQKPGKAPKLLIYQASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQLALRPMTFGQGTKVEIKR

1h-28-1 (SEQ ID NO:75)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIHSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQGMSTPFTFGQGTKVEIKR

1h-28-2 (SEQ ID NO:76)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIHSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQGMTAPFTFGQGTKVEIKR

1h-31 (SEQ ID NO:77)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGYSLAWYQQKPGKAPKLLIYWVSSLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQTQRTPTFTFGQGTKVEIKR

1h-32 (SEQ ID NO:78)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNIHGLAWYQQKPGKAPKLLIYWVSSLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQTLSKPFTFTFGQGTKVEIKR

1h-33 (SEQ ID NO:79)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSNIHNLNWWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCRQWIQPPWTFGQGTKVEIKR

1h-34 (SEQ ID NO:80)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGTSLAWYQQKPGKAPKLLIYHSSGLQSGVP
LRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-35 (SEQ ID NO:81)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGSALSWYQQKPGKAPKLLIYRASNLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-35-15 (SEQ ID NO:82)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGSALGWYQQKPGKAPKLLIYRASNLQSGVP
SRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-35-2 (SEQ ID NO:83)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGSALGWYQQKPGKAPKLLIYRASHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-35-5 (SEQ ID NO:84)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGSAISWYQQKPGRAPKLLIYRASYLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVGIKR

1h-35-7 (SEQ ID NO:85)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGSALGWYQQKPGKAPKLLIYRASNLQSGVP
SRFSGSGYGTGFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-35-9 (SEQ ID NO:86)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIGSALGWYQQKPGKAPKLLIYRASNMQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKR

1h-36 (SEQ ID NO:87)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIALDLLWYQQKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-1 (SEQ ID NO:88)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIALDILWYQQKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCARGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-2 (SEQ ID NO:89)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRDIALDILWYQQKPGKAPKLLIKGWSGLQSEVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCAKGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-3 (SEQ ID NO:90)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRDIALDLMWYQQKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-4 (SEQ ID NO:91)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRDIALDLWYQHKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITNSLQPEDFATYYCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-5 (SEQ ID NO:92)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRDIALDLWYQQKPGRAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-6 (SEQ ID NO:93)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRDIALDLWYQLKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYFCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-36-7 (SEQ ID NO:94)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRDIALDLWYQQKPGKAPKLLIKGWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCAQGWCRPATFGQGTKVEIKR

1h-38 (SEQ ID NO:95)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGSVLAWYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQALRSPFTFGQGTKVEIKR

1h-39 (SEQ ID NO:96)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTALHWYQQKPGKAPRLLIYLSSNLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQSALNPYTFGQGTKVEIKR

1h-69 (SEQ ID NO:97)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQKIGTGLRWYQQKPGKAPKLLIYRASVLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQTAFPPYTFGQGTKVEIKR

1h-70 (SEQ ID NO:98)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGTGLRWYQQKPGKAPMLLIYRASILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCQQTWYRPHYTFGQGTKVEIKR

1h-71 (SEQ ID NO:99)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRDIGHMLNHWYQQKPGKAPKLLIWFGSVLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTITSSSLQPEDFATYYCVQGRLRPPTFGQGTKVEIKR

1h-72 (SEQ ID NO:100)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRSINHWLDWYQQKPGKAPTLLISGVSWLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCCQPGFRPCTFGQGTKVEIKR

1h-73 (SEQ ID NO:101)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTQLSWYQQKPGKAPKLLIYRGSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTALSPYTFGQGTKVEIKR

5

1h-74 (SEQ ID NO:102)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGGALSWYQQKPGKAPKLLIYRASRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVALVPYTFGQGTKVEIKR

10

1h-75 (SEQ ID NO:103)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTRLVWYQQKPGKAPKLLIYNASFLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLALSPLTFGQGTKVEIKR

15

1h-76 (SEQ ID NO:104)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTRLVWYQQKPGKAPKLLIYQSSLLQSGVP
SRFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQTALVPYTFGQGTKVEIKR

20

1h-77 (SEQ ID NO:105)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPRLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSASMPITFGQGTKVEIKR

1h-78 (SEQ ID NO:106)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQNIGHMLAWYQQKPGKAPKLLIYWGSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQARAAPFTFGQGTKVEIKR

25

1h-79 (SEQ ID NO:107)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHSRAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

30

1h-79-1 (SEQ ID NO:108)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
TRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

35

1h-79-10 (SEQ ID NO:109)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLFYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

40

1h-79-11 (SEQ ID NO:110)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQMLRTPFTFGHGKVEIKR

1h-79-15 (SEQ ID NO:111)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-1505 (SEQ ID NO:112)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWGSWLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-1512 (SEQ ID NO:113)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASVLLHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-1519 (SEQ ID NO:114)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASLLLDGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-1520 (SEQ ID NO:115)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQPIGHSFGWYEQKPGKAPKLLIYWSSVLISGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-16 (SEQ ID NO:116)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYFCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-17 (SEQ ID NO:117)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFALWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFAFGQGTKVEIKR

1h-79-18 (SEQ ID NO:118)

DIQMTQSSSSLSASVGDRVSITCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPADSATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-19 (SEQ ID NO:119)

DIQMTQSPSSRSASVGDRVTTTCRASQPIGHSFGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-2 (SEQ ID NO:120)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-20 (SEQ ID NO:121)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTVTCRASQPIGHSLAWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-21 (SEQ ID NO:122)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-22 (SEQ ID NO:123)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLAWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFSFGQGTKVEIKR

1h-79-23 (SEQ ID NO:124)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-24 (SEQ ID NO:125)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFAFGQGTKVEIKR

1h-79-25 (SEQ ID NO:126)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFAFGQGTKVEIKR

1h-79-26 (SEQ ID NO:127)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFSFGQGTKVEIKR

1h-79-27 (SEQ ID NO:128)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLAWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFSFGQGTKVEIKR

1h-79-28 (SEQ ID NO:129)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-29 (SEQ ID NO:130)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFAFGQGTKVEIKR

5 1h-79-3 (SEQ ID NO:131)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLRPEDFATYYCQOMLRTPFTFGQGTKVEIKR

10 1h-79-30 (SEQ ID NO:132)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS FGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFSFGQGTKVEIKR

1h-79-31 (SEQ ID NO:133)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS FGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

15 1h-79-32 (SEQ ID NO:134)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS FGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFAFGQGTKVEIKR

20 1h-79-4 (SEQ ID NO:135)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPRLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFTFGQGTKVEIKR

25 1h-79-5 (SEQ ID NO:136)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFTFGQGTKVENKR

30 1h-79-6 (SEQ ID NO:137)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS FAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQREDFATYYCQOMLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-79-7 (SEQ ID NO:138)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFTFGQGTKVEIKR

35 1h-79-8 (SEQ ID NO:139)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-801 (SEQ ID NO:140)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWGS DLYKGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

5 1h-79-802 (SEQ ID NO:141)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRAS TPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWAS TLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

10 1h-79-803 (SEQ ID NO:142)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWAS TLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-804 (SEQ ID NO:143)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRAS KPISHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWAS TLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

15 1h-79-805 (SEQ ID NO:144)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQAIDHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWAS TLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

20 1h-79-806 (SEQ ID NO:145)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWAS MLQGGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

25 1h-79-807 (SEQ ID NO:146)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHTL GWYQQKPGKAPKLLIYWAS DLIRGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

30 1h-79-808 (SEQ ID NO:147)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHAL GWYQQKPGKAPRLLIYWAS TLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-809 (SEQ ID NO:148)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQAIGHSL GWYQQKPGKAPKLLIYWAS TLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

35 1h-79-810 (SEQ ID NO:149)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGHS LGWYQQKPGKAPKLLIYWGS DLSYGVP
SRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-811 (SEQ ID NO:150)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

5 1h-79-812 (SEQ ID NO:151)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSTIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

10 1h-79-813 (SEQ ID NO:152)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMMRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-814 (SEQ ID NO:153)

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSRIGSSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-815 (SEQ ID NO:154)

20 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRAIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOMLRTPFMFGQGTKVEIKR

1h-79-9 (SEQ ID NO:155)

25 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGHSLGWYQQKPGKAPKLLIYWASTLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPADFATYYCQOMLRTPFTFGRGTKVEIKR

1h-80 (SEQ ID NO:156)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

30 1h-80-1 (SEQ ID NO:157)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGSNLAWYQQKPGRAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRSAPFAFGQGTKVEIKR

1h-80-10 (SEQ ID NO:158)

35 DLQMTQSPSSLSASVGDSVTITCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

1h-80-11 (SEQ ID NO:159)

DFQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAGQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

1h-80-12 (SEQ ID NO:160)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLVYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

5

1h-80-2 (SEQ ID NO:161)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSETDFTLTISLQPEDFATYYCQQTRSAPFAFGQGTKVEIKR

10

1h-80-3 (SEQ ID NO:162)

DIQMTQSPSSLSSEIGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQNGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

15

1h-80-4 (SEQ ID NO:163)

DIQMIQSPSSLSASVGERVTIICQASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

1h-80-5 (SEQ ID NO:164)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

20

1h-80-6 (SEQ ID NO:165)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQETRSAPFTFGQGTKVEIKR

25

1h-80-7 (SEQ ID NO:166)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQETRSAPFTFGQGTKVEIKR

30

1h-80-8 (SEQ ID NO:167)

DLQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDYATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKR

35

1h-80-9 (SEQ ID NO:168)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIGSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSATDFTLTISLQPEDFATYYCQQTRSAPFAFGQGTKVEIKR

1h-81 (SEQ ID NO:169)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQEI DHGLAWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVVAAPFTFGQGTKVEIKR

1h-82 (SEQ ID NO:170)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDIGLNLLWYQQKPGKAPTLLIYWSSMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGRMRPFTFGQGTKVEIKR

1h-83 (SEQ ID NO:171)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGHSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVS
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSRAAPFTFGQGTKVEIKR

1h-84 (SEQ ID NO:172)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGKGLMWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLRTPFTFGQGTEVEIKR

1h-85 (SEQ ID NO:173)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGASLLWYQQKPGKAPRLLIYWGSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQSLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-86 (SEQ ID NO:174)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDIGQSLVWYQQKPGKAPKLLIYWASMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVMRRPFTFGQGTKVEIKR

1h-87 (SEQ ID NO:175)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGKSLAWYQQKPGKAPKLLIYWVSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIVSRPFTFGQGTKVEIKR

1h-88 (SEQ ID NO:176)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQAI SNGLLWYQQKPGKAPKLLIYWTSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVLRPFTFGQGTKVEIKR

1h-89 (SEQ ID NO:177)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQDIANSLVWYQQKPGKAPKLLIYWVSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTIAAPFTFGQGTKVEIKR

1h-90 (SEQ ID NO:178)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQTIGHGLVWYQQKPGKAPKLLIYWSSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTALRPLTFGQGTKVEIKR

1h-107 (SEQ ID NO:179)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGNALAWYQQKPGKAPKLLIYRGSYLQSGVP
SRFSGSGSRTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTALRPLTFGQGTKVEIKR

1h-108 (SEQ ID NO:180)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRRSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-1 (SEQ ID NO:181)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRGSYHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-10 (SEQ ID NO:182)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRGSYHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-11 (SEQ ID NO:183)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRGSYHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-12 (SEQ ID NO:184)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRRSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFVYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-2 (SEQ ID NO:185)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRRSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-3 (SEQ ID NO:186)

DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKPGKAPKLLIYRGSYHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-4 (SEQ ID NO:187)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQYIGTALNWYQQKRGKAPPELLIYRRSHLQSGVP
SRFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-5 (SEQ ID NO:188)

DIQITQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTALNWWYQQKPGKAPKLLIYRGSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFVYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

5

1h-108-6 (SEQ ID NO:189)

DIQITQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTALNWWYQQKPGKAPKLLIYRGSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQLEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

10

1h-108-7 (SEQ ID NO:190)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTALNWWYQQKPGKAPKLLIYRGSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIER

15

1h-108-8 (SEQ ID NO:191)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTALNWWYQQKPGNAPKLLIYRGSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLLPEDYATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-108-9 (SEQ ID NO:192)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTALNWWYQQKPGKAPKLLIYRGSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATFYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

20

1h-109 (SEQ ID NO:193)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDIGASLLWWYQQKPGKAPKLLIYFSSMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQSGMRPFTFGQGTKVEIKR

25

1h-110 (SEQ ID NO:194)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRDIGHMLNWWYQQKPGKAPKLLIWFGSVLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCVQGRLRPFTFGQGTKVEIKR

30

1h-111 (SEQ ID NO:195)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRSIGHQLVWWYQQKPGKAPKLLIAWSSVLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCRQDLSLPFTFGQGTKVEIKR

35

1h-116 (SEQ ID NO:196)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPRLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQNATNPATFGQGTKVEIKR

1h-200 (SEQ ID NO:197)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRDIALDLLWWYQQKPGKAPKLLIKWWSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCAQGWGRPVTFGQGTKVEIKC

40

1h-201 (SEQ ID NO:198)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQALRSPFTFGQGTKVEIKC

1h-202 (SEQ ID NO:199)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPRLLIYWGSLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDLATYYCQQLRTPFTFGQGTKVEIKC

1h-203 (SEQ ID NO:200)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQALRSPFTFGQGTKVEIKR

1h-203-1 (SEQ ID NO:201)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQALRSPFTFGQGTKVEIKR

1h-203-2 (SEQ ID NO:202)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQALRSPFTFGQGTKVEIKR

1h-203-3 (SEQ ID NO:203)

DILMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQALRSPFTFGQGTKVEIKR

1h-204 (SEQ ID NO:204)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTRLVWYQQKPGKAPKLLIYQSSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDSATYYCQQTALVPYTFGQGTKVEIKR

1h-205 (SEQ ID NO:205)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSLVLAHYQQKPGKAPRLLIYWGSLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-207 (SEQ ID NO:206)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYHSSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQTALRPFTFGQGTKVEIKR

1h-208 (SEQ ID NO:207)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTSLVLAHYQQKPGKAPKLLIYLSSNLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQLRTPYTFGQGTKVEIKR

1h-209 (SEQ ID NO:208)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDIGLNLLWYQQKPGKAPKLLIYWSSMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGRMRPFTFGQGTKVEIKR

5 1h-217 (SEQ ID NO:209)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQSIGYSLAWYQQKPGKAPKLLIYWSSMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTQRTPTFTFGQGTKVEIKC

10 1h-218 (SEQ ID NO:210)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGSALSWYQQKPGKAPKLLIYRASNLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLAIRPFTFGQGTKVEIKC

1h-219 (SEQ ID NO:211)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGGALSWYQQKPGKAPKLLIYRASRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVALVPYTFGQGTKVEIKC

15 1h-220 (SEQ ID NO:212)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQRIQSNLAWYQQKPGKAPKLLIYWASLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTRSAPFTFGQGTKVEIKC

20 1h-221 (SEQ ID NO:213)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGSVLAWYQQKPGKAPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQALRSPFTFGQGTKVEIKC

25 1h-223 (SEQ ID NO:214)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQPIGASLLWYQQKPGKAPRLLIYWGSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSLRTPFTFGQGTKVEIKC

30 1h-225 (SEQ ID NO:215)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQYIGTSLAWYQQKPGKAPKLLIYHSSGLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQOTALRPFTFGQGTKVEIKC

1h-227 (SEQ ID NO:216)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDIGLNLLWYQQKPGKAPKLLIYWSSMLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGRMRPFTFGQGTKVEIKC

35 1h-228 (SEQ ID NO:217)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQFIGASLLWYQQKPGKAPKLLIYWGSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQSLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-229 (SEQ ID NO:218)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTRLVWYQQKPGKAPKLLIYQSSLLQSGVP
SRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTALVPYTFGQGTKVEIKR

1h-231 (SEQ ID NO:219)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIGYSLAWYQQKPGKDPKLLIYWSSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTQRTPTFTFGQGTKVEIKR

1h-232 (SEQ ID NO:220)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGSVLAWYQQKPGKDPKLLIYFSSILQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQQALRSPFTFGQGTKVEIKR

1h-233 (SEQ ID NO:221)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTRLVWYQQKPGKDPKLLIYQSSLLQSGVP
SRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDSATYYCQQTALVPYTFGQGTKVEIKR

1h-234 (SEQ ID NO:222)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIGASLLWYQQKPGKDPKLLIYWGSLLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDLATYYCQQSLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-235 (SEQ ID NO:223)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQTIGHGLVWYQQKPGKDPKLLIYWSSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQTLRTPFTFGQGTKVEIKR

1h-236 (SEQ ID NO:224)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQYIGTALNWYQQKPGKDPKLLIYRRSHLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQIALTPYTFGQGTKVEIKR

1h-237 (SEQ ID NO:225)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQHINASLGWYQQKPGKDPKLLIYWASQLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMVRTPTFTFGQGTKVEIKR

1h-238 (SEQ ID NO:226)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQHINASLGWYQQKPGKAPKLLIYWASQLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQMVRTPTFTFGQGTKVEIKR

1h-239 (SEQ ID NO:227)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQONATNPATFGQGTKVEIKR

1h-239-8 (SEQ ID NO:228)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-804 (SEQ ID NO:229)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVSMPTATFSQGTKVEIKR

1h-239-807 (SEQ ID NO:230)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-809 (SEQ ID NO:231)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-815 (SEQ ID NO:232)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-816 (SEQ ID NO:233)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRTIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-817 (SEQ ID NO:234)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASKPIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-819 (SEQ ID NO:235)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQAIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-824 (SEQ ID NO:236)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-828 (SEQ ID NO:237)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLREGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

5 1h-239-829 (SEQ ID NO:238)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFSSRLASGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

10 1h-239-832 (SEQ ID NO:239)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSYLREGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-833 (SEQ ID NO:240)

15 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-837 (SEQ ID NO:241)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLASGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

20 1h-239-838 (SEQ ID NO:242)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCQASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLARGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTRVEIKR

25 1h-239-840 (SEQ ID NO:243)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFASRLASGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

30 1h-239-847 (SEQ ID NO:244)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAYGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIRR

1h-239-849 (SEQ ID NO:245)

35 DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSKLTRGVP
SRFSGSGSGADFTLTISNLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-850 (SEQ ID NO:246)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

1h-239-851 (SEQ ID NO:247)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

5

1h-239-856 (SEQ ID NO:248)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

10

1h-239-857 (SEQ ID NO:249)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPAASFQGTKVEIKR

15

1h-239-859 (SEQ ID NO:250)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFSSMLASGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

20

1h-239-861 (SEQ ID NO:251)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVSMPTFSQGTKVEIKR

1h-239-862 (SEQ ID NO:252)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAYGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVSMPTFSQGTKVEIKR

25

1h-239-863 (SEQ ID NO:253)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRQGV
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVSMPTFSQGTKVEIKR

30

1h-239-864 (SEQ ID NO:254)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQNVSMPTFSQGTKVEIKR

35

1h-239-869 (SEQ ID NO:255)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-870 (SEQ ID NO:256)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVMPATFSQGTKVEIKR

5

1h-239-871 (SEQ ID NO:257)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

10

1h-239-872 (SEQ ID NO:258)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

15

1h-239-873 (SEQ ID NO:259)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAYGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

20

1h-239-874 (SEQ ID NO:260)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRQGV
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

1h-239-875 (SEQ ID NO:261)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRAIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

25

1h-239-876 (SEQ ID NO:262)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

30

1h-239-877 (SEQ ID NO:263)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVSMPTFSQGTKVEIKR

35

1h-239-879 (SEQ ID NO:264)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTKVEIKR

1h-239-880 (SEQ ID NO:265)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPAASFQGTKVEIKR

1h-239-881 (SEQ ID NO:266)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLARGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFSQGTRVEIKR

1h-239-882 (SEQ ID NO:267)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVSMPTATFSQGTKVEIKR

1h-239-883 (SEQ ID NO:268)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVSMPTATFSQGTKVEIKR

1h-239-885 (SEQ ID NO:269)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-886 (SEQ ID NO:270)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-887 (SEQ ID NO:472)

IQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-888 (SEQ ID NO:473)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRAIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAYGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-889 (SEQ ID NO:474)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRAIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRQGV
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-890 (SEQ ID NO:475)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLARGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891 (SEQ ID NO:476)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-892 (SEQ ID NO:477)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-893 (SEQ ID NO:478)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-894 (SEQ ID NO:479)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRAIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAYGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-895 (SEQ ID NO:480)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRAIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRQGV
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-896 (SEQ ID NO:481)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLARGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-897 (SEQ ID NO:482)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-898 (SEQ ID NO:483)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVQMPATFSQGTKVEIKR

1h-239-9 (SEQ ID NO:271)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVNTPATFGQGTKVEIKR

1h-112 (SEQ ID NO:397)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHINASLGWYQQKPGKAPRLLIYWASQLQSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQOMVRTPFTFGQGTKVEIKR

5

1h-239-89101 (SEQ ID NO:532)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

10

1h-239-89102 (SEQ ID NO:533)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFAQGTKVEIKR

15

1h-239-89103 (SEQ ID NO:534)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFTQGTKVEIKR

1h-239-89104 (SEQ ID NO:535)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

20

1h-239-891(Q3C) (SEQ ID NO:536)

DICMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

25

1h-239-891(S9C) (SEQ ID NO:537)

DIQMTQSPCSSLASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

30

1h-239-891(R18C) (SEQ ID NO:538)

DIQMTQSPSSLSASVGDCVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

35

1h-239-891(C41C) (SEQ ID NO:539)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRPIWPFLEWYQQKPKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891(K42C) (SEQ ID NO:540)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891 (K45C) (SEQ ID NO:541)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891(S60C) (SEQ ID NO:542)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
CRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891(D70C) (SEQ ID NO:543)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTCFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891(T74C) (SEQ ID NO:544)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTICISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891(Q79C) (SEQ ID NO:545)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLCPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-891(K103C) (SEQ ID NO:546)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLRHGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTCEIKR

1h-239-89201 (SEQ ID NO:547)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFFQGTKVEIKR

1h-239-89202 (SEQ ID NO:548)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFFQGTKVEIKR

1h-239-89203 (SEQ ID NO:549)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFQQGTKVEIKR

1h-239-89204 (SEQ ID NO:550)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFVQGTKVEIKR

1h-239-89205 (SEQ ID NO:551)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFAQGTKVEIKR

5

1h-239-89206 (SEQ ID NO:552)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFIQGTKVEIKR

10

1h-239-89207 (SEQ ID NO:553)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFTQGTKVEIKR

15

1h-239-89208 (SEQ ID NO:554)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFMQGTKVEIKR

1h-239-89209 (SEQ ID NO:555)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFDQGTKVEIKR

20

1h-239-89210 (SEQ ID NO:556)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFYQGTKVEIKR

25

1h-239-89211 (SEQ ID NO:557)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNLANPATFSQGTKVEIKR

30

1h-239-89212 (SEQ ID NO:558)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNTANPATFSQGTKVEIKR

35

1h-239-89213 (SEQ ID NO:559)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNAANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89214 (SEQ ID NO:560)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCIQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89215 (SEQ ID NO:561)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCHQNVANPATFSQGTKVEIKR

5

1h-239-89216 (SEQ ID NO:562)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCFQNVANPATFSQGTKVEIKR

10

1h-239-89217 (SEQ ID NO:563)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCMQNVANPATFSQGTKVEIKR

15

1h-239-89227 (SEQ ID NO:564)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSYLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89228 (SEQ ID NO:565)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSOLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

20

1h-239-89229 (SEQ ID NO:566)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSELAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

25

1h-239-89230 (SEQ ID NO:567)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSILAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

30

1h-239-89231 (SEQ ID NO:568)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSTLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

35

1h-239-89232 (SEQ ID NO:569)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSSLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89233 (SEQ ID NO:570)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSDLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89234 (SEQ ID NO:571)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSMLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89218 (SEQ ID NO:572)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRRIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89219 (SEQ ID NO:573)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRRIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89220 (SEQ ID NO:574)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASREIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89221 (SEQ ID NO:575)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRTIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89222 (SEQ ID NO:576)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRSIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89223 (SEQ ID NO:577)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRAIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89224 (SEQ ID NO:578)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRDIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89225 (SEQ ID NO:579)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRFIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89226 (SEQ ID NO:580)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRNWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89235 (SEQ ID NO:581)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRKIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89236 (SEQ ID NO:582)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRYIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89237 (SEQ ID NO:583)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRPWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNIANPATFSQGTKVEIKR

1h-239-89238 (SEQ ID NO:584)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRGSRTIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

1h-239-89239 (SEQ ID NO:585)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRSIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSTLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFTQGTKVEIKR

1h-239-89240 (SEQ ID NO:586)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRNWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFTQGTKVEIKR

1h-239-89241 (SEQ ID NO:587)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRSIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFAQGTKVEIKR

1h-239-89242 (SEQ ID NO:588)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRSIWPFLWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

1h-239-89243 (SEQ ID NO:589)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASRNWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCLQNVANPATFAQGTKVEIKR

1h-239-89244 (SEQ ID NO:590)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

1h-239-89245 (SEQ ID NO:591)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSTLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFAQGTKVEIKR

1h-239-89246 (SEQ ID NO:592)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRTIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFAQGTKVEIKR

1h-239-89247 (SEQ ID NO:593)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

1h-239-89248 (SEQ ID NO:594)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSRLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFTQGTKVEIKR

1h-239-89249 (SEQ ID NO:595)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSTLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

1h-239-89250 (SEQ ID NO:596)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRSIWPFLEWYQQKPGKAPKLLIYFTSTLAAGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQNVANPATFPQGTKVEIKR

1h-239-850 CDR1 (SEQ ID NO:484)

RASRPIWFLE

1h-239-850 CDR2 (SEQ ID NO:485)

FTSRLQS

1h-239-850 CDR3 (SEQ ID NO:486)

LQNVSMPAT

1h-35 CDR1 (SEQ ID NO:487)

RASQYIGSALS

1h-35 CDR2 (SEQ ID NO:488)

RASNLQS

1h-35 CDR3 (SEQ ID NO:489)

QQLAIRPFT

1h-36 CDR1 (SEQ ID NO:490)

RASRDIALDLL

1h-36 CDR2 (SEQ ID NO:491)

GWSGLQS

1h-36 CDR3 (SEQ ID NO:492)

AQGWGRPVTFGQGTKVEIKR

1h-79 CDR1 (SEQ ID NO:493)

RASQPIGHSLA

1h-79 CDR2 (SEQ ID NO:494)
WASTLQS
 1h-79 CDR3 (SEQ ID NO:495)
QQMLRTPFT
 5 1h-80 CDR1 (SEQ ID NO:496)
RASQRIGSNLA
 1h-80 CDR2 (SEQ ID NO:497)
WASLLQS
 1h-80 CDR3 (SEQ ID NO:498)
 10 **QQTRSAPFT**
 1h-83 CDR1 (SEQ ID NO:499)
RASQSIGHSLV
 1h-83 CDR2 (SEQ ID NO:500)
WASLLQS
 15 1h-83 CDR3 (SEQ ID NO:501)
QQSRAAPFTFGQGTKVEIKR
 1h-108 CDR1 (SEQ ID NO:502)
RASQYIGTALN
 1h-108 CDR2 (SEQ ID NO:503)
 20 **RRSHLQS**
 1h-108 CDR3 (SEQ ID NO:504)
QQIALTPYT
 1h-203 CDR1 (SEQ ID NO:505)
RASQPIGSVLA
 25 1h-203 CDR2 (SEQ ID NO:506)
FSSILQS
 1h-203 CDR3 (SEQ ID NO:507)
QQALRSPFT
 1h-207 CDR1 (SEQ ID NO:508)
 30 **RASQYIGTSLA**
 1h-207 CDR2 (SEQ ID NO:509)
HSSGLQS
 1h-207 CDR3 (SEQ ID NO:510)
QQTALRPFT
 35 1h-238 CDR1 (SEQ ID NO:511)
RASQHINASLG
 1h-238 CDR2 (SEQ ID NO:512)
WASQLQS
 1h-238 CDR3 (SEQ ID NO:513)
 40 **QQMVRTPFT**
 1h-239 CDR1 (SEQ ID NO:514)
RASQSIYPFLE
 1h-239 CDR2 (SEQ ID NO:515)
FTSRLQS
 45 1h-239 CDR3 (SEQ ID NO:516)
QQNATNPAT
 1h-239-891 CDR1 (SEQ ID NO:636)
RASRPIWPFLE
 1h-239-891 CDR2 (SEQ ID NO:637)
 50 **FTSRLRH**
 1h-239-891 CDR3 (SEQ ID NO:638)
LQNVANPAT

VH dAbs:

55 1h-99-237 (SEQ ID NO:272)

 EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD**SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF**
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
 SS
 60 1h-99-238 (SEQ ID NO:273)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD**SANMS**WARQAPGKGLEWV**SWIEASGVQTF**
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**SPFGPLYGFDY**RQGQTLVTV
SS

1h-37 (SEQ ID NO:274)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**GTYK**MVWRQAPGKGLEWV**SSIGPGGLD**TY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**SWMTLPITG**FDYRQGQTLVT
VSS

1h-93 (SEQ ID NO:275)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**P**LYEMAVWRQAPGKGLEWV**SSIM**SNGIRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**KRKSSSR**TVFDYWGQGLTVT
VSS

1h-99 (SEQ ID NO:276)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD**SANMT**WVRQAPGKGLEWV**SWIDD**TGTQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**SPFGPLYG**FDYWGQGLTVTV
SS

1h-4-1 (SEQ ID NO:277)

EVQLLES GGGWVQPGGSLRLSCAASGFTF**S**RYHMAVWRQAPGKGLEWV**SVID**SLGLQAY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSMRAEDTAVYYCAEYSGAFDYWGQGLTVTVSS

1h-4-2 (SEQ ID NO:278)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLHLSAASGFTF**T**RYHMAVWRQAPGKGLEWV**SVID**SLGLQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEYGGAFDYWGQGLTVTVSS

1h-4-3 (SEQ ID NO:279)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**S**RYHMAVWRQAPGKGLEWV**SVID**SLGLQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEYSGAFDYWGQGLTVTVSS

1h-4-4 (SEQ ID NO:280)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**S**RYHMAVWRQAPGKGLEWV**SVID**SLGLQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAEYGGAFDYWGPGTLTVTVSS

1h-29 (SEQ ID NO:281)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF**E**YDMNWVRQAPGKGLEWV**SHID**RGGTLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK**STLMG**FDYWGQGLTVTVSS

1h-30 (SEQ ID NO:282)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAHYHMGWVRQAPGKGLEWVSWIPADGLRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYEGAFDYWGQGLTVTVSS

1h-37 (SEQ ID NO:283)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYKMVWVRQAPGKGLEWVSSIGPGGLDTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWMTLPITGFDYRGQGLTVT
VSS

1h-40 (SEQ ID NO:284)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKTYTMRWVRQAPGKGLEWVSTINSSGTLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSSYTFDYWGQGLTVTVSS

1h-91 (SEQ ID NO:285)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFWFYDMQWVRQAPGKGLEWVSSITHNGKTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGQLTFDYWGQGLTVTVSS

1h-92 (SEQ ID NO:286)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFELYQM GWVRQAPGKGLEWVSTIMPSGNLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMWSLNLGFHAAF DYWGQGLT
VTVSS

1h-93 (SEQ ID NO:287)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPLYEMAWVRQAPGKGLEWVSSIMSN GIRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRKSSSSRTVFDYWGQGLTVT
VSS

1h-93-1 (SEQ ID NO:288)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPLYEMAWVRQAPGKGLEWVSSIMSN GTRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRESSSSRTVFDYWGQGLTVT
VSS

1h-93-2 (SEQ ID NO:289)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPLYEMAWVRQAPGKGLEWVSSIMSN GIRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRESSSSRTVFDYWGQGLTVT
VSS

1h-93-201 (SEQ ID NO:290)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSVSEMAWVRQAPGKGLEWVSSIMSGIRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRESSSSRTVFDYWGQGLVT
VSS

1h-93-204 (SEQ ID NO:291)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYTAEMAWVRQAPGKGLEWVSSIMSGIRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRESSSSRTVFDYWGQGLVT
VSS

1h-94 (SEQ ID NO:292)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPGYTMWVRQAPGKGLEWVSSITPLGANTY
YADSVKGRFTISRDN SRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDIRYTGTYNFDYWGQGLVT
VSS

1h-95 (SEQ ID. NO:293)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPTYAMGWVRQAPGKGLEWVSFIPGAGGVTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAVDGLANAFDYWGQGLVT
SS

1h-96 (SEQ ID NO:294)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMIWVRQAPGKGLEWVSEISPYGNHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPDRRFDYWGQGLVTVSS

1h-97 (SEQ ID NO:295)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHSYHMTWVRQAPGKGLEWVSWIDAHGFTTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRGGPLSTFDYWGQGLVT
SS

1h-98 (SEQ ID NO:296)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDTETMHWVRQAPGKGLEWVSSIYVPGSYTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGRHSDVEFDYWGQGLVTVS
S

1h-99 (SEQ ID NO:297)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMTWVRQAPGKGLEWVSWIDDTGTQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYWGQGLVT
SS

1h-99-1 (SEQ ID NO:298)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMTWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVRGRFTISRDNFKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-2 (SEQ ID NO:299)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-201 (SEQ ID NO:300)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHRWNMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-202 (SEQ ID NO:301)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRHNSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-203 (SEQ ID NO:302)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYKANMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-204 (SEQ ID NO:303)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVRQNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-205 (SEQ ID NO:304)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-206 (SEQ ID NO:305)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPLHNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLVTV
SS

1h-99-207 (SEQ ID NO:306)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRASNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-208 (SEQ ID NO:307)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-209 (SEQ ID NO: 308)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDKANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-210 (SEQ ID NO:309)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYTSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-211 (SEQ ID NO:310)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASANMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-2112 (SEQ ID NO:311)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDNMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-2113 (SEQ ID NO:312)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDNMSWARQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-2114 (SEQ ID NO:313)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDNMSWARQAPGKGLEWVSWIEAIGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-2115 (SEQ ID NO:314)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDKNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-2116 (SEQ ID NO:315)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDKNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5

1h-99-212 (SEQ ID NO:316)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVKANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10

1h-99-213 (SEQ ID NO:317)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQHSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15

1h-99-214 (SEQ ID NO:640)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFMRANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-215 (SEQ ID NO:318)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDEANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20

1h-99-216 (SEQ ID NO:319)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25

1h-99-217 (SEQ ID NO:320)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRSNMSWGRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30

1h-99-218 (SEQ ID NO:321)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDKSNMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-219 (SEQ ID NO:322)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKLSNMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5

1h-99-220 (SEQ ID NO:323)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYRSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10

1h-99-221 (SEQ ID NO:324)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFARSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15

1h-99-222 (SEQ ID NO:325)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFQRSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-223 (SEQ ID NO:326)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20

1h-99-224 (SEQ ID NO:327)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSHNNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25

1h-99-225 (SEQ ID NO:328)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRLQNMMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30

1h-99-226 (SEQ ID NO:329)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-227 (SEQ ID NO:330)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNHANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5

1h-99-228 (SEQ ID NO:331)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFHRANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGSDYRGQGT LVTV
SS

10

1h-99-229 (SEQ ID NO:332)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFARTNMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15

1h-99-230 (SEQ ID NO:333)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIESIGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-231 (SEQ ID NO:334)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20

1h-99-232 (SEQ ID NO:335)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEALGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDSRGQGT LVTV
SS

25

1h-99-233 (SEQ ID NO:336)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGRQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-234 (SEQ ID NO:337)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAAGPQTF
YADSVKGRFTISRDN SKDTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5 1h-99-235 (SEQ ID NO:338)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIENG GGTTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10 1h-99-236 (SEQ ID NO:339)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAPGKQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGGRGT LVTV
SS

1h-99-237 (SEQ ID NO:340)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15 1h-99-238 (SEQ ID NO:341)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20 1h-99-241 (SEQ ID NO:342)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIENNGPQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25 1h-99-243 (SEQ ID NO:343)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWGRQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30 1h-99-244 (SEQ ID NO:344)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIESSGPQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-245 (SEQ ID NO:345)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEASGFQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5 1h-99-246 (SEQ ID NO:346)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEASGGQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10 1h-99-247 (SEQ ID NO:347)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEDQGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-248 (SEQ ID NO:348)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDIGIQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15 1h-99-249 (SEQ ID NO:349)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDIGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20 1h-99-250 (SEQ ID NO:350)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEATGGQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25 1h-99-251 (SEQ ID NO:351)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAEGGQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30 1h-99-252 (SEQ ID NO:352)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIESSGYQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-253 (SEQ ID NO:353)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKDLEWVSWIEDSGIQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

1h-99-254 (SEQ ID NO:354)

5

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIESSGGQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

1h-99-255 (SEQ ID NO:355)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIESRGPQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

10

1h-99-256 (SEQ ID NO:356)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAIGVQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

15

1h-99-257 (SEQ ID NO:357)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEDGGQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

20

1h-99-258 (SEQ ID NO:358)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIESHGGQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

25

1h-99-259 (SEQ ID NO:359)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEGSGQQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

1h-99-260 (SEQ ID NO:360)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEANGPQTF
YADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGTLVTV
SS

30

1h-99-261 (SEQ ID NO:361)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5 1h-99-263 (SEQ ID NO:362)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYKANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10 1h-99-264 (SEQ ID NO:363)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDKSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-265 (SEQ ID NO:364)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDKSNMSWARQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15 1h-99-266 (SEQ ID NO:365)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYRSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20 1h-99-267 (SEQ ID NO:366)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYRSNMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25 1h-99-268 (SEQ ID NO:367)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30 1h-99-269 (SEQ ID NO:368)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKSANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-270 (SEQ ID NO:369)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFYKANMSWARQAPGKGLEWVSWIEASGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

5 1h-99-275 (SEQ ID NO:370)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFKDNMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

10 1h-99-276 (SEQ ID NO:371)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFNRANMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

1h-99-277 (SEQ ID NO:372)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAVGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

15 1h-99-278 (SEQ ID NO:373)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFPHSNMSWARQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

20 1h-99-297 (SEQ ID NO:374)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAIGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

25 1h-99-6 (SEQ ID NO:375)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFDSANMTWVRQAPGKGLEWVSWIDDTGTQTF
YEDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

30 1h-99-11 (SEQ ID NO:376)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTTFDSANMTWVRQAPGKGLEWVSWIDDIGSQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

1h-99-13 (SEQ ID NO:377)

EVQLWESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMTWVRQAPGKDLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5 1h-99-14 (SEQ ID NO:378)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEDTGTQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYWGQGT LVTV
SS

10 1h-99-15 (SEQ ID NO:379)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD SANMTWVRQAPGKGLEWVSWIDDIGSQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYWGQGT LVTV
SS

1h-100 (SEQ ID NO:380)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFESY WMSWVRQAPGKGLEWVSTIADTGGLTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVAYVLDDQPAFDYWGQGT LVT
TVSS

15 1h-101 (SEQ ID NO:381)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGD VSMGWVRQAPGKGLEWVSGIDGPGSNTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNHAGSTRNVFDYWSQGT LVT
VSS

20 1h-102 (SEQ ID NO:382)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSD YSMSWVRQAPGKGLEWVSSIRPSGLSTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRARRYQDRPRFDYWGQGT L
VTVSS

25 1h-103 (SEQ ID NO:383)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAAAGFTFDH TEMGWVRQAPGKGLEWVSAITSDGLNTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGQDRPPWSFDYWGQGT LVTV
SS

30 1h-104 (SEQ ID NO:384)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCADSGLT FSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISTDGMGTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKYL SAPVLMAYDYWGQGT LVT
VSS

1h-105 (SEQ ID NO:385)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPPTYMGWVRQAPGKGLEWVSWISSSGRКТY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKFRKSSVLRSMFDYWGQGTLV
TVSS

1h-106 (SEQ ID NO:386)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYPM SWVRQAPGKGLEWVSTIGGLGКТY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAESNMYRSIKYPFAYWGQGTLV
TVSS

1h-113 (SEQ ID NO:387)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAKYGMWVRQAPGKGLEWVSGINGSGIWТY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGVHSPPRGPF LF DYWGQGT
LVTVSS

1h-114 (SEQ ID NO:388)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYSMAWVRQAPGKGLEWVSTIMPSGQRTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKNQSHQRRGIFDYWGQGTLVТ
VSS

1h-115 (SEQ ID NO:389)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYSMAWVRQAPGKGLEWVSHISRDEFTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGNADLGWVQPHLFVYWQGT
LVTVSS

1h-117 (SEQ ID NO:390)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFWRYNMGWARQAPGKGLEWVSSISPTGSITY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKWI GLMSLHPADFDYWGQGT
VTVSS

1h-118 (SEQ ID NO:391)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDTE TMHWVRQAPGKGLEWVSSIYVPGSYТY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKGRHSDVEFDYWGQGTLVТS
S

1h-119 (SEQ ID NO:392)

EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDR CMMWVRQAPGKGLEWVSSIQVEGNHTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKCM TVGPGNSFDYWGQGTLVТ
VSS

1h-212 (SEQ ID NO:393)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYKMVWVRQAPGKGLEWVSSIGPGGLDTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWMTLPITGFDYWGQGLVT
VSS

1h-212-1 (SEQ ID NO:394)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGITFGTYKMVWVRQAPGKGLEWVSSIGPGGLDTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAISWMTLPITGFDYWGQGLVT
VSS

5

1h-213 (SEQ ID NO:395)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSAAMTWVRQAPGKGLEWVSWIDDTGTQTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSPFGPLYGFDYWGQGLVT
SS

10

1h-230 (SEQ ID NO:396)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGTYKMVWVRQAPGKGLEWVSSIGPGGLDTY
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSWMTLPITGFDYWGQGLVT
VSC

15

1h-99-262 (SEQ ID NO:398)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFYKANMSWVRQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSFPGPLYGFDYRGQGLVT
SS

20

1h-99-23701 (SEQ ID NO:597)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTY
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSFPGPLYGFDYRGQGLVT
SS

1h-99-23702 (SEQ ID NO:598)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVSGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSFPGPLYGFDYRGQGLVT
SS

25

1h-99-23703 (SEQ ID NO:599)

EVQLLES GGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVQGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSFPGPLYGFDYRGQGLVT
SS

30

1h-99-23704 (SEQ ID NO:600)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-23705 (SEQ ID NO:601)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVHGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5

1h-99-23706 (SEQ ID NO:602)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVFGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10

1h-99-23707 (SEQ ID NO:603)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVLGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15

1h-99-23708 (SEQ ID NO:604)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVPGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20

1h-99-23709 (SEQ ID NO:605)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPAGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-23710 (SEQ ID NO:606)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25

1h-99-23711 (SEQ ID NO:607)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30

1h-99-23712 (SEQ ID NO:608)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPSGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-23713 (SEQ ID NO:609)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPGGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

5

1h-99-23714 (SEQ ID NO:610)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPKGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10

1h-99-23715 (SEQ ID NO:611)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGTLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15

1h-99-23716 (SEQ ID NO:612)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGALYGFDYRGQGT LVTV
SS

20

1h-99-23717 (SEQ ID NO:613)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGELYGFDYRGQGT LVTV
SS

1h-99-23718 (SEQ ID NO:614)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGRLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25

1h-99-23719 (SEQ ID NO:615)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGFLYGFDYRGQGT LVTV
SS

30

1h-99-23720 (SEQ ID NO:616)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYTGQGTLVTV
SS

1h-99-23721 (SEQ ID NO:617)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYVGQGTLVTV
SS

5

1h-99-23722 (SEQ ID NO:618)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYLGQGTLVTV
SS

10

1h-99-23723 (SEQ ID NO:619)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYWGQGTLVTV
SS

15

1h-99-23724 (SEQ ID NO:620)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYFGQGTLVTV
SS

20

1h-99-23725 (SEQ ID NO:621)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYSGQGTLVTV
SS

1h-99-23726 (SEQ ID NO:622)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYMGQGTLVTV
SS

25

1h-99-23727 (SEQ ID NO:623)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYKGQGTLVTV
SS

30

1h-99-23728 (SEQ ID NO:624)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYHGQGT LVTV
SS

1h-99-23729 (SEQ ID NO:625)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYIGQGT LVTV
SS

5

1h-99-23730 (SEQ ID NO:626)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

10

1h-99-23731 (SEQ ID NO:627)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPRGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

15

1h-99-23732 (SEQ ID NO:628)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

20

1h-99-23733 (SEQ ID NO:629)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGPLYGFDYQGQGT LVTV
SS

1h-99-23734 (SEQ ID NO:630)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPRGPLYGFDYRGQGT LVTV
SS

25

1h-99-23735 (SEQ ID NO: 631)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLPMGILYGFDYRGQGT LVTV
SS

30

1h-99-23736 (SEQ ID NO:632)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPHGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

1h-99-23738 (SEQ ID NO:633)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPMGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

5

1h-99-23739 (SEQ ID NO:634)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPFGALYGFYRGQGLTVTV
SS

10

1h-99-23737 (SEQ ID NO:635)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDSANMSWARQAPGKGLEWVSWIEAPGVQTF
YADSVRGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPKGPLYGFDYRGQGLTVTV
SS

15

1h-99-237 CDR1 (SEQ ID NO: 517)

SANMS

1h-99-237 CDR2 (SEQ ID NO: 518)

WIEAPGVQTFYADSVRG

20

1h-99-237 CDR3 (SEQ ID NO: 519)

SPFGPLYGFDY

1h-99-238 CDR1 (SEQ ID NO: 520)

SANMS

1h-99-238 CDR2 (SEQ ID NO: 521)

25

WIEASGVQTFYADSVKG

1h-99-238 CDR3 (SEQ ID NO: 522)

SPFGPLYGFDY

1h-37 CDR1 (SEQ ID NO: 523)

TYKMV

30

1h-37 CDR2 (SEQ ID NO: 524)

SIGPGGLDTYYADSVKG

1h-37 CDR3 (SEQ ID NO: 525)

SWMTLPITGFDY

1h-93 CDR1 (SEQ ID NO: 526)

35

LYEMA

1h-93 CDR2 (SEQ ID NO: 527)

SIMSN GIRTYADSVKG

1h-93 CDR3 (SEQ ID NO: 528)

RKSSSSRTVFDY

40

1h-99 CDR1 (SEQ ID NO: 529)

SANMT

1h-99 CDR2 (SEQ ID NO: 530)

WIDDTGTQTYADSVKG

1h-99 CDR3 (SEQ ID NO: 531)

45

SPFGPLYGFDY

Ejemplo 5: Ensayos adicionales para la actividad de dAb

Se usaron los siguientes ensayos biológicos adicionales para examinar el efecto de los dAb sobre la actividad de CD28.

Ensayos de citoquinas de respuesta de linfocitos mixtos

Para experimentos de MLR que miden las citoquinas en diversos puntos temporales en respuesta a MoDC como células estimuladoras, se realizaron ensayos combinando $1,5 \times 10^5$ células T/pocillo de una placa de fondo redondo de 96 pocillos con $1,5 \times 10^4$ MoDC alogénicas en un volumen total de 300 μ l de FCS-RPMI al 10 %. Se añadieron titulaciones de anticuerpos de dominio contra CD28, abatacept o belatacept por triplicado para medir la liberación de citoquinas a las 24, 48, y 72 horas después del inicio de MLR. Se detectaron IL-2 y TNF- α en sobrenadantes usando kits de desarrollo ELISA DuoSet (R&D Systems; Minneapolis, MN). Se midió IFN γ usando anticuerpos y citoquinas recombinantes emparejados de Pierce Biotechnology (Rockford, IL). Todos los kits y Ab se usaron de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las placas de ensayo se procesaron y leyeron en un espectrofotómetro SpectraMax Plus (Molecular Devices Corp., Sunnyvale, CA). Los datos se analizaron usando el software Softmax por comparación frente a una curva patrón generada usando citoquinas recombinantes a concentraciones conocidas.

Ensayo indicador de IL-2 ("ensayo de luciferasa")

Se cultivaron células Jurkat-CA, transfectadas con el gen de luciferasa bajo el control del promotor de IL-2 en RPMI 1640 (Life Technologies, Inc. Gaithersburg, MD), con FCS al 10 % (Summit Biotechnology, Ft. Collins, CO.), 1-glutamina al 1 %, piruvato sódico al 1 %, HEPES 25 mM y 0,4 mg/ml de Geneticina (todos de Life Technologies, Inc.). Se cultivaron células Raji (ATCC, Rockville, MD) en RPMI 1640, con FCS al 10 %, 1-glutamina al 1 %. Para iniciar la activación de células Jurkat, se sembraron tanto las células Jurkat-CA como las células Raji a $1,0 \times 10^6$ células/ml cada una en una placa opaca de 96 pocillos (Perkin Elmer, Boston, MA). Las células combinadas se incuban con clon anti-CD3 UCHT1 (0,1 μ g/ml; BD Pharmingen, San Diego, CA) y se añadieron los dAb a concentraciones variables. Después de 16-20 horas, las placas se enfriaron a temperatura ambiente y se añadió Steady-Glo™ (Promega, Madison, WI) a las placas. Las placas se analizaron usando un instrumento Topcount-NXT (Perkin Elmer) en 30 minutos de adición de Steady-Glo.

Ensayos de reacción de linfocitos mixtos (MLR)

Se obtuvieron PBMC por separación en gradiente de densidad (medio de separación de linfocitos; Mediatech Inc., Herndon, VA) de sangre completa tratada con EDTA de donantes sanos normales. Las células T se prepararon a partir de las fracciones E⁺ de PBMC restablecidas con SRBC (Colorado Serum Company; Denver, CO). Las MoDC maduras se prepararon por adherencia de monocitos de fracciones E de PBMC de donantes normales en placas de cultivo tisular de 6 pocillos, seguido de lavado suave extensivo para retirar las células no adherentes. Las células adherentes se cultivaron durante 7 días en RPMI que contenía FCS al 10 % junto con 100 ng/ml de GM-CSF y 50 ng/ml de IL-4, con cambio de la mitad del medio en días alternos y remplazo con medio fresco que contenía la misma concentración de citoquinas. En el día 7, las células se maduraron con LPS (1 μ g/ml) durante 24 horas. Estas MoDC maduras después se usaron como células presentadoras de antígeno en reacciones de linfocitos mixtos (MLR).

Para ensayos de proliferación de MLR que miden titulaciones de anticuerpos de dominio contra CD28, se cultivaron células T a 1×10^5 células/pocillo en pocillos triplicados junto con 2×10^3 MoDC alogénicas como APC en placas de fondo redondo de 96 pocillos en un volumen total de 200 μ l de FCS-RPMI al 10 %. Se añadieron anticuerpos de dominio en un intervalo de concentraciones de 100 μ g/ml a 10 ng/ml, dependiendo de la potencia relativa. En el día 5 después del inicio de MLR, se dieron pulsos a los cultivos de un μ Ci de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) durante 6 horas, se recogieron en un recolector celular Packard (PerkinElmer), y se sometieron a recuento de centelleo líquido usando un instrumento Packard TopCount-NXT (PerkinElmer).

La FIG. 3 ilustra la inhibición de proliferación de células T *in vivo* usando dAb 1m74-15-P40L. En el día "-1", se inyectaron 30×10^6 células/ml de esplenocitos obtenidos de ratones con receptor de células T DO11 en ratones BALB/c mediante la vena de la cola. En el día cero, se dosificó a los ratones por vía intraperitoneal PBS, dAb o Ig CTLA-4. Dos horas después de esta dosificación intraperitoneal, se inyectó a los ratones en la almohadilla plantar 50 mg de ovalbúmina de gallina emulsionada 1:1 con adyuvante completo de Freund. En los días uno y dos, se les dosificó por vía intraperitoneal. En el día tres, se recogieron los ganglios linfáticos poplíteos de drenaje para tinción con anticuerpo anti-CD4 APC y clonotípico KJ-126 PE (FIG. 3). En la FIG. 3, las células CD4 y KJ126 positivas dobles representan células T específicas de antígeno. Se recogió sangre de los animales para exposición, para determinar los niveles de dAb en la sangre.

Las FIG. 4A y 4B ilustran los resultados de un estudio de ocupación de receptor (RO) de nueve días usando dAb 1m74-15-P40L. Se inyectó a ratones BALB/c vírgenes por vía intraperitoneal (FIG. 4A) o subcutánea (FIG. 4B) PBS o 1m74-1540L a 1, 3, o 10 mg/kg (n=4). Se recogió sangre de los animales en los puntos temporales de 1, 4, 24, 48, 72, 96, 168, y 216 horas. Para los grupos tratados con dAb, se usaron 50 μ l de sangre para tinción con anti-CD4

APC y anti-CD28 PE y se usaron 50 µl de sangre para exposición. Para los grupos de PBS, se usaron 50 µl de sangre para tinción con anti-CD4 APC y anti-CD28 PE, y se usaron 50 µl de sangre para tinción con anti-CD4 y anti-CD28 PE en presencia de exceso de anticuerpo anti-CD28 sin marcar para definir la unión no específica. Se usó la intensidad media de fluorescencia (MFI) como unidad de medida de la unión de anticuerpo. El porcentaje de ocupación de receptor (%RO) se definió como " $1 - \frac{[\text{CD28 MFI (dAb)} - \text{CD28 MFI (no específico)}]}{[\text{CD28 MFI (PBS)} - \text{CD28 MFI (no específico)}]}$ ".

Ensayos de co-agonista

Se obtuvieron PBMC por separación en gradiente de densidad (medio de separación de linfocitos; Mediatech Inc., Herndon, VA) de sangre completa tratada con EDTA de donantes sanos normales. Las células T se prepararon a partir de fracciones E⁺ de PBMC restablecidas con SRBC (Colorado Serum Company; Denver, CO). Las células T se cultivaron a 1×10^5 células/pocillo en un volumen total de 200 µl de FCS-RPMI al 10 % en pocillos triplicados de placas de fondo plano de 96 pocillos que se habían recubierto previamente con 20 µg/ml de anticuerpo anti-CD3 (mAb G19-4, Bristol-Myers Squibb) y se lavaron antes del ensayo. Se añadieron anticuerpos de dominio en un intervalo de concentraciones de 100 µg/ml a 0,3 µg/ml. Se usó anti-CD28 (mAb 9.3, Bristol-Myers Squibb; Gibson et al. (1996) Am Soc. Biochem. Mol. Bio., 271:7079-7083), a 1,0 µg/ml, como control positivo. En el día 3 después del inicio del ensayo, se dieron pulsos a los cultivos con un µCi de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) durante 6 h, se recogieron en un recolector celular Packard (PerkinElmer), y se sometieron a recuento de centelleo líquido en un instrumento Packard TopCount NXT (PerkinElmer).

La FIG. 2 ilustra que los dAb anti-CD28 humana expuestos en este documento no muestran actividad co-agonista. Se añadieron células T purificadas (1×10^5 células/pocillo) a placas de fondo plano de 96 pocillos recubiertas con anti-CD3 (G 19-4, 10 µg/ml en PBS). Cada dAb, a una concentración final de 30 µg/ml, se añadió a las células en pocillos triplicados. Como control positivo, se añadió mAb anti-CD28 (9.3) a una concentración final de 1 µg/ml en lugar del dAb. La proliferación se midió por incorporación de ³[H]-timidina en el día 3 (FIG. 2).

Ensayos de agonista

Se obtuvieron PBMC por separación en gradiente de densidad (medio de separación de linfocitos; Mediatech Inc.; Herndon, VA) de sangre completa tratada con EDTA de donantes sanos normales. Se cultivaron las PBMC a 1×10^5 células/pocillo en un volumen total de 200 µl de FCS-RPMI al 10 % en pocillos triplicados de placas de fondo plano de 96 pocillos. Los dAb se añadieron en un intervalo de concentraciones de 100 µg/ml a 0,3 µg/ml. También se usó anti-CD3 (OKT3), a 1 µg/ml en solución, como control positivo para la proliferación máxima. También se usó anti-CD28 (9.3, 10 µg/ml en solución), junto con anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón (Jackson ImmunoResearch, usado a 50 µg/ml en solución) como comparador en algunos ensayos. En el día 3 después del inicio del ensayo, se dieron pulsos a los cultivos con un µCi de ³[H]-timidina (PerkinElmer, Boston, MA) durante 6 horas, se recogieron en un recolector celular Packard (PerkinElmer), y se sometieron a recuento de centelleo líquido usando un instrumento Packard TopCount NXT (PerkinElmer).

Las FIG. 1A y 1B ilustran que los dAb anti-CD28 humana expuestos en este documento no muestran actividad agonista. En un primer experimento, se aislaron PBMC de sangre completa de donantes normales y se sembraron en placas de fondo plano de 96 pocillos a 1×10^5 células/pocillo. Se añadieron varios dAb expuestos en este documento a pocillos triplicados a las concentraciones finales indicadas en la FIG. 1A. Se incluyó anti-CD3 (OKT3, 1 µg/ml de concentración final), como control positivo. La proliferación se midió por incorporación de ³[H]-timidina en el día 3 (FIG. 1 A). En un experimento diferente, se añadieron varios dAb expuestos en este documento, anticuerpo anti-CD28 (9.3), anticuerpo anti-CD3 (OKT3), o control de isotipo a pocillos triplicados en una placa de fondo redondo de 96 pocillos a las concentraciones finales indicadas y se dejaron secar al aire en los pocillos. Se añadieron PBMC (1×10^5 células/pocillo) y se midió la proliferación por incorporación de ³[H]-timidina en el día 3.

Los datos obtenidos para dAb tanto en el ensayo indicador de IL-2 como en el ensayo de reacción de linfocitos mixtos se reunieron para comparación en la siguiente Tabla 1. Basándose en los resultados de estos experimentos, así como los resultados de los experimentos de coagonista descritos en este documento, se demuestra que los dAb expuestos en este documento se unen con afinidad y especificidad a CD28, y que los dAb son antagonistas con respecto a la actividad de CD28. Los dAb también muestran poca a ninguna actividad agonista de CD28.

Tabla 1: Resultados de ensayos de MLR y ensayos de luciferasa usando dAb expuestos en este documento

dAb	Ensayo de luciferasa (CE ₅₀)	Ensayo de MLR (CE ₅₀)
dAb VK:		
1h-239-850 (SEQ ID NO: 58)	9 ± 6 nM	2 ± 1 nM
1h-35 (SEQ ID NO: 59)	1,9 ± 0,5 µM	2 ± 0,5 µM
1h-36 (SEQ ID NO: 60)	570 ± 220 nM	1,8 ± 1 µM
1h-79 (SEQ ID NO: 61)	3,8 ± 0,6 µM	3,2 ± 0,5 µM
1h-80 (SEQ ID NO: 62)	685 ± 370 nM	2 ± 0,4 µM
1h-83 (SEQ ID NO: 63)	1,3 ± 0,5 µM	1,7 ± 1 µM
1h-108 (SEQ ID NO: 64)	1,9 ± 0 µM	2,7 ± 0,9 µM
1h-203 (SEQ ID NO: 65)	880 ± 140 nM	----
1h-207 (SEQ ID NO: 66)	2,6 µM	----
1h-238 (SEQ ID NO: 67)	775 ± 260 nM	----
1h-239 (SEQ ID NO: 68)	1,3 ± 0,1 µM	----
1h-18-1 (SEQ ID NO: 69)	5,4 ± 0,3 µM	----
1h-18-3 (SEQ ID NO: 71)	1 ± 0 µM	----
1h-18-5 (SEQ ID NO: 73)	>7 µM	----
1h-18-6 (SEQ ID NO: 74)	1,4 ± 0,1 µM	----
1h-31 (SEQ ID NO: 77)	800 ± 140 nM	----
1h-32 (SEQ ID NO: 78)	4,5 µM	----
1h-33 (SEQ ID NO: 79)	1,6 ± 0,1 µM	----
1h-34 (SEQ ID NO: 80)	2,9 ± 0,4 µM	----
1h-35 (SEQ ID NO: 81)	1,9 ± 0,5 µM	2 ± 0,5 µM
1h-35-2 (SEQ ID NO: 83)	279 ± 93 nM	197 ± 72 nM
1h-35-5 (SEQ ID NO: 84)	261 ± 30 nM	248 ± 16 nM
1h-35-7 (SEQ ID NO: 85)	79 ± 9 nM	270 ± 102 nM
1h-35-9 (SEQ ID NO: 86)	278 ± 11 nM	318 ± 11 nM
1h-36 (SEQ ID NO: 87)	570 ± 220 nM	1,8 ± 1 µM
1h-36-6 (SEQ ID NO: 93)	162 ± 86 nM	260 ± 120 nM
1h-38 (SEQ ID NO: 95)	650 ± 70 nM	725 ± 204 nM
1h-39 (SEQ ID NO: 96)	1,3 ± 0,5 µM	----
1h-69 (SEQ ID NO: 97)	>7 µM	----
1h-70 (SEQ ID NO: 98)	6,6 µM	----
1h-71 (SEQ ID NO: 99)	3,5 ± 0,7 µM	----
1h-72 (SEQ ID NO: 100)	3,4 ± 1 µM	----
1h-73 (SEQ ID NO: 101)	4,9 ± 1 µM	----
1h-74 (SEQ ID NO: 102)	1,3 ± 0,3 µM	----
1h-75 (SEQ ID NO: 103)	5,7 ± 1 µM	----
1h-76 (SEQ ID NO: 104)	1,8 ± 0,3 µM	----
1h-79 (SEQ ID NO: 107)	3,8 ± 0,6 µM	3,2 ± 0,5 µM
1h-79-1 (SEQ ID NO: 108)	418 ± 90 µM	2,1 ± 1,5 µM
1h-79-15 (SEQ ID NO: 111)	40 nM	268 ± 7 nM
1h-79-1505 (SEQ ID NO: 112)	103 ± 29 nM	----
1h-79-1512 (SEQ ID NO: 113)	19 ± 2 nM	9 ± 6 nM
1h-79-1519 (SEQ ID NO: 114)	97 ± 18 nM	37 ± 36 nM
1h-79-1520 (SEQ ID NO: 115)	113 ± 30 nM	68 ± 4 nM
1h-79-17 (SEQ ID NO: 117)	2,5 ± 0,2 µM	----
1h-79-2 (SEQ ID NO: 120)	166 ± 47 nM	----
1h-79-20 (SEQ ID NO: 121)	1,8 ± 0,6 µM	----
1h-79-21 (SEQ ID NO: 122)	3 ± 1 µM	----
1h-79-22 (SEQ ID NO: 123)	750 ± 212 nM	----
1h-79-24 (SEQ ID NO: 125)	331 ± 104 nM	295 ± 115 nM
1h-79-26 (SEQ ID NO: 127)	62 ± 11 nM	38 ± 20 nM
1h-79-28 (SEQ ID NO: 129)	40 nM	109 ± 59 nM
1h-79-29 (SEQ ID NO: 130)	43 ± 9 nM	150 ± 89 nM
1h-79-30 (SEQ ID NO: 132)	224 ± 54 nM	126 ± 29 nM
1h-79-31 (SEQ ID NO: 133)	141 ± 62 nM	103 ± 56 nM
1h-79-32 (SEQ ID NO: 134)	68 ± 6 nM	----
1h-79-8 (SEQ ID NO: 139)	240 ± 6 nM	----
1h-79-802 (SEQ ID NO: 141)	421 ± 147 nM	48 ± 8 nM
1h-79-806 (SEQ ID NO: 145)	40 ± 3 nM	26 ± 8 nM
1h-79-807 (SEQ ID NO: 146)	31 nM	53 ± 6 nM
1h-79-808 (SEQ ID NO: 147)	560 ± 334 nM	----
1h-79-809 (SEQ ID NO: 148)	592 nM	----

dAb	(continuación) Ensayo de luciferasa (CE ₅₀)	Ensayo de MLR (CE ₅₀)
dAb VK:		
1h-80 (SEQ ID NO: 156)	685 ± 370 nM	2 ± 0,4 µM
1h-80-1 (SEQ ID NO: 157)	366 ± 56 nM	438 ± 370 nM
1h-80-2 (SEQ ID NO: 161)	62 nM	550 ± 140 nM
1h-80-7 (SEQ ID NO: 166)	322 ± 42 nM	----
1h-81 (SEQ ID NO: 169)	3,3 ± 2 µM	----
1h-82 (SEQ ID NO: 170)	1,9 ± 0,07 µM	----
1h-83 (SEQ ID NO: 171)	1,3 ± 0,5 µM	1,7 ± 1 µM
1h-84 (SEQ ID NO: 172)	1,5 ± 0,4 µM	----
1h-85 (SEQ ID NO: 173)	530 ± 150 nM	----
1h-86 (SEQ ID NO: 174)	400 ± 0 nM	----
1h-87 (SEQ ID NO: 175)	1,7 ± 0,3 µM	----
1h-90 (SEQ ID NO: 178)	1,0 ± 0 µM	----
1h-108 (SEQ ID NO: 180)	1,9 ± 0 µM	2,7 ± 0,9 µM
1h-108-5 (SEQ ID NO: 188)	1,9 ± 0 µM	----
1h-109 (SEQ ID NO: 193:)	1 ± 0 µM	----
1h-110 (SEQ ID NO: 194:)	4,1 ± 1 µM	----
1h-112 (SEQ ID NO: 397)	775 ± 430 nM	850 ± 320 nM
1h-116 (SEQ ID NO: 196)	2,5 ± 1,9 µM	2,4 ± 1,2 µM
1h-203 (SEQ ID NO: 200)	880 ± 140 nM	----
1h-207 (SEQ ID NO: 206)	2,6 µM	----
1h-238 (SEQ ID NO: 226)	775 ± 260 nM	----
1h-239 (SEQ ID NO: 227)	1,3 ± 0,1 µM	----
1h-239-8 (SEQ ID NO: 228)	10 ± 4 nM	13 ± 3 nM
1h-239-804 (SEQ ID NO: 229)	5 ± 2 nM	3 ± 2 nM
1h-239-807 (SEQ ID NO: 230)	7 ± 2 nM	6 ± 1 nM
1h-239-809 (SEQ ID NO: 231)	6 ± 1 nM	4 ± 1 nM
1h-239-815 (SEQ ID NO: 232)	10 nM	6 ± 4 nM
1h-239-816 (SEQ ID NO: 233)	11 ± 7 nM	13 ± 3 nM
1h-239-817 (SEQ ID NO: 234)	7 nM	9 ± 2 nM
1h-239-819 (SEQ ID NO: 235)	13 ± 5 nM	11 ± 8 nM
1h-239-824 (SEQ ID NO: 236)	9 nM	6 ± 1 nM
1h-239-828 (SEQ ID NO: 237)	8 nM	14 ± 6 nM
1h-239-829 (SEQ ID NO: 238)	10 ± 3 nM	11 ± 2 nM
1h-239-832 (SEQ ID NO: 239)	12 ± 6 nM	11 ± 6 nM
1h-239-833 (SEQ ID NO: 240)	8 ± 1 nM	7 ± 0,7 nM
1h-239-837 (SEQ ID NO: 241)	9 ± 1 nM	14 ± 6 nM
1h-239-838 (SEQ ID NO: 242)	4 ± 0,6 nM	3 ± 2 nM
1h-239-840 (SEQ ID NO: 243)	9 nM	10 ± 1 nM
1h-239-847 (SEQ ID NO: 244)	8 ± 3 nM	5 ± 3 nM
1h-239-849 (SEQ ID NO: 245)	13 ± 4 nM	10 ± 7 nM
1h-239-850 (SEQ ID NO: 246)	9 ± 6 nM	2 ± 1 nM
1h-239-851 (SEQ ID NO: 247)	5 nM	4 ± 0,7 nM
1h-239-856 (SEQ ID NO: 248)	3 nM	1 nM
1h-239-857 (SEQ ID NO: 249)	3 ± 0,7 nM	1 nM
1h-239-859 (SEQ ID NO: 250)	5 ± 0,6 nM	4 ± 1 nM
1h-239-869 (SEQ ID NO: 255)	----	2 ± 0 nM
1h-239-870 (SEQ ID NO: 256)	----	3 ± 0,7 nM
1h-239-871 (SEQ ID NO: 257)	----	3 ± 0 nM
1h-239-9 (SEQ ID NO: 271)	27 ± 6 nM	57 ± 13 nM
1h-239-872 (SEQ ID NO: 258)	0,6	0,5 ± 0,2
1h-239-873 (SEQ ID NO: 259)	1,4 ± 0,1	1 ± 0
1h-239-874 (SEQ ID NO: 260)	----	2 ± 0
1h-239-875 (SEQ ID NO: 261)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,6
1h-239-876 (SEQ ID NO: 262)	1,2 ± 1	1,8 ± 1,4
1h-239-877 (SEQ ID NO: 263)	2,2 ± 0,3	2 ± 0
1h-239-879 (SEQ ID NO: 264)	1 ± 0	1,3 ± 0,9
1h-239-880 (SEQ ID NO: 265)	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2
1h-239-881 (SEQ ID NO: 266)	1 ± 0	1,3 ± 0,9
1h-239-882 (SEQ ID NO: 267)	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,3
1h-239-883 (SEQ ID NO: 268)	1,5 ± 0,7	1 ± 0,5
1h-239-885 (SEQ ID NO: 269)	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,6

dAb	(continuación)	
	Ensayo de luciferasa (CE ₅₀)	Ensayo de MLR (CE ₅₀)
dAb VK:		
1h-239-886 (SEQ ID NO: 270)	0,8 ± 0,1	0,9 ± 0,6
1h-239-887 (SEQ ID NO: 472)	0,2	1 ± 0,7
1h-239-888 (SEQ ID NO: 473)	1,7	62 ± 43
1h-239-889 (SEQ ID NO: 474)	0,2	0,7 ± 0,5
1h-239-890 (SEQ ID NO: 475)	0,2	0,7 ± 0,5
1h-239-891 (SEQ ID NO: 476)	0,2	0,5 ± 0,3
1h-239-892 (SEQ ID NO: 477)	0,3	0,6 ± 0,2
1h-239-893 (SEQ ID NO: 478)	0,4	0,6 ± 0,2
1h-239-894 (SEQ ID NO: 479)	0,4	0,3 ± 0,3
1h-239-895 (SEQ ID NO: 480)	0,3	0,8 ± 0,3
1h-239-896 (SEQ ID NO: 481)	0,2	0,5 ± 0,05
1h-239-897 (SEQ ID NO: 482)	0,4	0,6 ± 0,2
1h-239-898 (SEQ ID NO: 483)	0,5	0,8 ± 0,2
1h-239-89103 (SEQ ID NO: 534)	-----	0,7 ± 0,2
1h-239-89104 (SEQ ID NO: 535)	-----	0,8 ± 0,3
1h-239-89201 (SEQ ID NO: 547)	-----	0,6 ± 0,1
1h-239-89202 (SEQ ID NO: 548)	-----	2 ± 0
1h-239-89204 (SEQ ID NO: 550)	-----	0,9 ± 0,2
1h-239-89205 (SEQ ID NO: 551)	-----	0,6 ± 0,3
1h-239-89207 (SEQ ID NO: 553)	-----	0,5 ± 0,2
1h-239-89216 (SEQ ID NO: 562)	-----	0,8 ± 0,2
1h-239-89230 (SEQ ID NO: 567)	-----	1,8 ± 0,3
1h-239-89233 (SEQ ID NO: 570)	-----	0,8 ± 0,3
1h-239-89221 (SEQ ID NO: 575)	-----	0,9 ± 0,3
1h-239-89222 (SEQ ID NO: 576)	-----	0,9 ± 0,2
1h-239-89223 (SEQ ID NO: 577)	-----	0,9 ± 0,2
1h-239-89224 (SEQ ID NO: 578)	-----	1,6 ± 0,8
1h-239-89226 (SEQ ID NO: 580)	-----	0,8 ± 0,3
VH dAbs		
1h-99-237 (SEQ ID NO: 272)	3 ± 0,8 nM	3 ± 1,8 nM
1h-99-238 (SEQ ID NO: 273)	3 ± 1 nM	5 ± 2 nM
dAb	Ensayo de luciferasa (CE ₅₀)	Ensayo de MLR (CE ₅₀)
1h-37 (SEQ ID NO: 274)	1,3 ± 0,6 µM	1,9 ± 0,8 µM
1h-93 (SEQ ID NO: 275)	2,8 ± 0,9 µM	3,2 ± 0,7 µM
1h-99 (SEQ ID NO: 276)	3,2 ± 0,1 µM	2,2 ± 0,8 µM
1h-29 (SEQ ID NO: 281)	>7 µM	-----
1h-30 (SEQ ID NO: 282)	1,2 ± 0 µM	-----
1h-37 (SEQ ID NO: 283)	1,3 ± 0,6 µM	1,9 ± 0,8 µM
1h-93 (SEQ ID NO: 287)	2,8 ± 0,9 µM	3,2 ± 0,7 µM
1h-93-1 (SEQ ID NO: 288)	493 ± 26 nM	545 ± 224 nM
1h-93-2 (SEQ ID NO: 289)	383 ± 80 nM	830 ± 165 nM
1h-93-201 (SEQ ID NO: 290)	182 ± 58 nM	18 ± 8 nM
1h-93-204 (SEQ ID NO: 291)	176 ± 79 nM	1,2 ± 1,4 µM
1h-99 (SEQ ID NO: 297)	3,2 ± 0,1 µM	2,2 ± 0,8 µM
1h-99-1 (SEQ ID NO: 298)	15 ± 0 nM	19 ± 14 nM
1h-99-2 (SEQ ID NO: 299)	17 ± 2 nM	13 ± 6 nM
1h-99-201 (SEQ ID NO: 300)	14 ± 4 nM	18 ± 1 nM
1h-99-203 (SEQ ID NO: 301)	8 ± 0 nM	10 ± 0 nM
1h-99-2112 (SEQ ID NO: 311)	3 ± 1 nM	2 ± 1 nM
1h-99-2113 (SEQ ID NO: 312)	5 ± 2 nM	3 ± 1 nM
1h-99-2114 (SEQ ID NO: 313)	4 ± 1 nM	2 ± 1 nM
1h-99-2115 (SEQ ID NO: 314)	3 ± 2 nM	12 ± 4 nM
1h-99-2116 (SEQ ID NO: 315)	5 ± 2 nM	4 ± 1 nM
1h-99-217 (SEQ ID NO: 320)	12 ± 2 nM	15 ± 2 nM
1h-99-218 (SEQ ID NO: 321)	10 ± 2 nM	12 ± 1 nM
1h-99-220 (SEQ ID NO: 323)	10 ± 1 nM	12 ± 1 nM
1h-99-221 (SEQ ID NO: 324)	12 ± 1 nM	17 ± 4 nM
1h-99-222 (SEQ ID NO: 325)	16 ± 2 nM	28 ± 16 nM
1h-99-224 (SEQ ID NO: 327)	15 ± 1 nM	28 ± 9 nM
1h-99-225 (SEQ ID NO: 328)	14 ± 4 nM	28 ± 12 nM
1h-99-226 (SEQ ID NO: 329)	10 ± 1 nM	23 ± 2 nM

(continuación)		
dAb	Ensayo de luciferasa (CE50)	Ensayo de MLR (CE50)
1h-99-227 (SEQ ID NO: 330)	18 ± 3 nM	33 ± 18 nM
1h-99-228 (SEQ ID NO: 331)	12 ± 8 nM	46 ± 6 nM
1h-99-229 (SEQ ID NO: 332)	15 ± 3 nM	24 ± 4 nM
1h-99-230 (SEQ ID NO: 333)	9 ± 1 nM	14 ± 6 nM
1h-99-236 (SEQ ID NO: 339)	21 ± 6 nM	14 ± 9 nM
1h-99-237 (SEQ ID NO: 340)	3 ± 1 nM	3 ± 2 nM
1h-99-238 (SEQ ID NO: 341)	3 ± 1 nM	5 ± 2 nM
1h-99-241 (SEQ ID NO: 342)	17 ± 1 nM	22 nM
1h-99-243 (SEQ ID NO: 343)	4 ± 2 nM	8 ± 1 nM
1h-99-245 (SEQ ID NO: 345)	6 ± 1 nM	11 ± 1 nM
1h-99-246 (SEQ ID NO: 346)	3 ± 1 nM	8 ± 1 nM
1h-99-249 (SEQ ID NO: 349)	6 ± 2 nM	11 ± 2 nM
1h-99-250 (SEQ ID NO: 350)	9 ± 0 nM	8 nM
1h-99-254 (SEQ ID NO: 354)	11 ± 1 nM	7 nM
1h-99-256 (SEQ ID NO: 356)	9 ± 1 nM	7 ± 4 nM
1h-99-260 (SEQ ID NO: 360)	11 ± 0 nM	13 nM
1h-99-262 (SEQ ID NO: 398)	6 ± 2 nM	8 ± 4 nM
1h-99-263 (SEQ ID NO: 362)	6 ± 1 nM	4 ± 2 nM
1h-99-264 (SEQ ID NO: 363)	5 ± 2 nM	3 ± 2 nM
1h-99-265 (SEQ ID NO: 364)	4 ± 1 nM	3 ± 1 nM
1h-99-266 (SEQ ID NO: 365)	8 ± 4 nM	4 ± 1 nM
1h-99-267 (SEQ ID NO: 366)	6 ± 3 nM	4 ± 1 nM
1h-99-268 (SEQ ID NO: 367)	11 ± 2 nM	13 ± 1 nM
1h-99-269 (SEQ ID NO: 368)	10 ± 2 nM	5 ± 0 nM
1h-99-270 (SEQ ID NO: 369)	4 ± 2 nM	6 ± 2 nM
1h-99-275 (SEQ ID NO: 370)	6 ± 1 nM	10 ± 3 nM
1h-99-276 (SEQ ID NO: 371)	5 ± 1 nM	18 ± 1 nM
1h-99-277 (SEQ ID NO: 372)	6 ± 2 nM	9 ± 1 nM
1h-99-278 (SEQ ID NO: 373)	12 ± 2 nM	13 ± 1 nM
1h-99-297 (SEQ ID NO: 374)	6 ± 1 nM	6 ± 0 nM
1h-100 (SEQ ID NO: 380)	>7 µM	----
1h-114 (SEQ ID NO: 388)	3,1 ± 1,4 µM	----
1h-115 (SEQ ID NO: 389)	4 ± 1,6 µM	> 7 µM
1h-119 (SEQ ID NO: 392)	2,8 µM	----
1h-212 (SEQ ID NO: 393)	>7 µM	----
1h-99-23703 (SEQ ID NO: 599)	----	7 ± 3
1h-99-23704 (SEQ ID NO: 600)	----	10 ± 1,4
1h-99-23711 (SEQ ID NO: 607)	----	11 ± 2,6
1h-99-23715 (SEQ ID NO: 611)	----	3,8 ± 1,3
1h-99-23721 (SEQ ID NO: 617)	----	6,3 ± 2,8
1h-99-23726 (SEQ ID NO: 622)	----	7,8 ± 3,2

Ejemplo 6: Modificación con polietilenglicol de dAb

- 5 Se emprendió la PEGilación de diversos dAb para aumentar la estabilidad, semi-vida, y biodisponibilidad de dAb expuestos en este documento. Para modificación con poli(etilenglicol) (PEG) ("PEGilación") de la amina N-terminal de dAb, se purificaron muestras y se dializaron en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y los niveles de endotoxinas en la solución se redujeron hasta un máximo de 10 unidades de endotoxina (UE)/mg (1 UE = 100 pg de lipopolisacárido). Las muestras después se dializaron en fosfato potásico 0,1 M pH 6,8. Las muestras se filtraron
- 10 después de la diálisis, se determinó la concentración de proteína y se ajustó a 2-3 mg/ml.

- Para la unión de PEG (40 kD lineal, 40 kD ramificado o 30 kD lineal), se añadió un sólido de metoxi poli(etilenglicol) propionaldehído a la solución en un exceso molar de factor 3 sobre dAb y se mezcló en un cilindro durante 1 hora a temperatura ambiente. En ese momento, se añadió un exceso molar de factor 10 de cianoborohidruro sódico (de 5
- 15 mg/ml de reserva en fosfato potásico 0,1 M pH 6,8) y se mezcló en un cilindro durante 5 horas a temperatura ambiente. Se añadió un exceso molar adicional de factor 10 de cianoborohidruro sódico y se permitió que la reacción continuara durante una noche a temperatura ambiente. Se controló la progresión de la PEGilación por SDS-PAGE.

- Para la PEGilación de un resto de cisteína en un dAb, en la posición C-terminal o en una posición interna (por
- 20 ejemplo, la posición de aminoácido 15, 41, 60, 70, 81, o 100), los dAb se purificaron y dializaron en PBS, y los niveles de endotoxinas se redujeron hasta un máximo de 10 UE/mg. Las muestras se filtraron después de la diálisis, y se determinó la concentración de dAb y se ajustó a 2-3 mg/ml.

Para la unión de PEG (40 kD lineal, 40 kD ramificado o 30 kD lineal), se empleó reducción del dAb con ditioneitol (DTT). Se añadió glicerol a la muestra (20 % (v/v)) y la muestra se mezcló minuciosamente antes de la reducción con ditioneitol (5 mM). Se permitió que la reacción continuara a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de intercambiar el tampón a un tampón de acoplamiento de PEG (BIS-Tris 20 mM pH 6,5, EDTA 5 mM y glicerol al 10 % [v/v]) usando columna de desalación 26/10 Hi-Prep (GE Healthcare). Se midió la concentración de proteína y se ajustó a 2-3 mg/ml. Se añadió sólido de metoxi poli(etilenglicol) maleimida a la solución en un exceso molar de factor 3 sobre el dAb y la solución se mezcló en un rodillo entre 4 y 16 horas a temperatura ambiente. Se controló la progresión de la PEGilación por SDS-PAGE.

También se realizó PEGilación usando reducción del dAb con tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP). La muestra se dializó en tampón de acoplamiento de PEG (BIS-Tris 20 mM pH 6,5, EDTA 5 mM y glicerol al 10 % [v/v]) usando una columna de desalación 26/10 HiPrep (GE Healthcare). Se midió la concentración de dAb y se ajustó a 2-3 mg/ml. La reducción se realizó usando TCEP, añadida a una concentración de 5 mM, durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió un sólido de metoxi poli(etilenglicol) maleimida en un exceso molar de factor 3 sobre el dAb y se mezcló en un cilindro durante 4-16 horas a temperatura ambiente. Se controló la progresión de la PEGilación por SDS-PAGE.

Cuando fue necesario, se usó maleimida para bloquear los restos de cisteína. Se purificaron las muestras de proteína y se dializaron en PBS y se redujeron los niveles de endotoxinas hasta un máximo de 10 UE/mg.

Las muestras se filtraron después de la diálisis, y se determinó la concentración de proteína y se ajustó a 2-3 mg/ml. Para la adición de PEG, se añadió glicerol a la muestra (20 % (v/v)) y se mezcló minuciosamente antes de la reducción con ditioneitol (DTT 5 mM). Se dejó que la reacción continuara a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de la diálisis en tampón de acoplamiento de PEG (BIS-Tris 20 mM pH 6,5, EDTA 5 mM y glicerol al 10 % [v/v],) usando columna de desalación 26/10 Hi-Prep (GE Healthcare). Se midió la concentración de proteína y se ajustó a 2-3 mg/ml. Se añadió sólido de maleimida en un exceso molar de factor 3 sobre dAb y se mezcló usando un cilindro durante 4-16 horas a temperatura ambiente. El grado de la reacción se controló usando SDS-PAGE.

El método usado para la purificación de dAb PEGilados depende del punto isoelectrico (pI) del dAb. Para dAb con un pI inferior a 7, se usó intercambio aniónico, mientras que para dAb con a pI mayor de 7, fue apropiado intercambio catiónico.

Para la purificación, primero se diluyeron los dAb 1:5 con tampón A (Tris 20 mM pH para intercambio aniónico y acetato sódico 20 mM pH 4 para intercambio catiónico) y se comprobó el pH. Se usaron columnas Resource Q (intercambio aniónico) y S (intercambio catiónico), o HiTrap Q o S Fast Flow (GE Healthcare). Las columnas se lavaron con 10 volúmenes de columna de NaOH 0,5 M, seguidos de 10 volúmenes de columna de tampón B (Tris 20 mM pH 8, usando NaCl 1 M para intercambio aniónico y acetato sódico 20 mM pH 4, usando NaCl 1 M para intercambio catiónico). Las columnas se equilibraron con tampón A antes de cargar la muestra diluida. La elución de la muestra se realizó sobre los siguientes gradientes:

- 0 - 30 % tampón B sobre 30 volúmenes de columna,
- 30 - 100 % tampón B sobre 10 volúmenes de columna,
- 100 % tampón B sobre 5 volúmenes de columna.

Cualquier exceso de PEG o maleimida libre pasó a través de la columna y permaneció en el flujo continuo. La muestra PEGilada habitualmente eluyó en el primer gradiente y se separó bien del segundo gradiente donde eluyó la muestra no PEGilada restante. Se recogieron fracciones de dos mililitros a través de cada gradiente completo y se analizaron por SDS-PAGE. Las columnas finalmente se lavaron con NaOH 0,5 M para eluir cualquier material restante. Las fracciones apropiadas se combinaron y, en el caso de dAb de alto pI, se ajustó el pH a neutro mediante la adición de Tris 1 M, pH 8.

Las Tablas 2 y 3 demuestran que los dAb PEGilados retienen actividad de unión y actividad biológica en los ensayos usados en este documento.

Tabla 2: Actividad de dAb humanos PEGilados.

dAb contra CD28 humana	Ensayo de luciferasa (CE ₅₀ nM)	Ensayo de DC-MLR (CE ₅₀ nM)
1 h-99-2	17 ± 2	13 ± 6
1h-99-2 PEG lineal de 40 K	100 ± 29	390 ± 145
1h-99.2 PEG ramificado de 40 K	117	383 ± 21
1h-99-237	3 ± 1	3 ± 2
1h-99-237 PEG lineal de 40 K	-----	2 ± 0
1h-99-238	3 ± 1	5 ± 2
1h-99-238 PEG lineal de 40 K	4,5 ± 1	29 ± 8
1h-239-8	10 ± 4	13 ± 3
1h-239-8 PEG lineal de 40 K	510 ± 100	285
1h-239-850	9 ± 6	2 ± 1
1h-239-850 PEG lineal de 40 K	2	4 ± 0
1h-239-891	0,2	0,5 ± 0,3
1h-239-891(Q3C) PEG ramificado de 40 K	-----	1,5 ± 0,5
1h-239-891(S9C) PEG ramificado de 40 K	-----	1,3 ± 0,5
1h-239-891(G41C) PEG ramificado de 40 K	-----	2 ± 0
1h-239-891(K42C) PEG ramificado de 40 K	-----	13 ± 6
1h-239-891(S60C) PEG lineal de 30 K	-----	0,8 ± 0,3
1h-239-891(S60C) PEG ramificado de 40 K	-----	1,2 ± 0,6
1h-239-891(D70C) lineal de 30 K	-----	1,2 ± 0,5
1h-239-891(D70C) ramificado de 40 K	-----	2,3 ± 1,8
1h-239-891(Q79C) PEG ramificado de 40 K	-----	4,9 ± 1,9

Tabla 3: Actividad de dAb de ratón PEGilado

dAb contra CD28 de ratón	Ensayo de MLR (CE ₅₀ nM)
74-15	11 ± 5
74-15 PEG lineal de 40 K	20 ± 1

5 Ejemplo 7: Estudios de reactividad cruzada en animales con dAb

Se examinó la capacidad de los dAb expuestos en este documento de reaccionar con células y polipéptidos no humanos. En un estudio de reactividad cruzada, el dAb 1h-79-807 mostró actividad contra células tanto humanas como de ratón que expresaban CD28. Para el estudio de células humanas, se usaron los ensayos de luciferasa y MLR, como se ha descrito anteriormente. Para el estudio de células de ratón, se usaron ensayos de MLR y esplenocitos de ratón. En los ensayos, el dAb 1h-79-807 mostró una potencia de 31 +/- 12 nM (ensayo de esplenocitos) y una potencia de 38 +/- 6 nM (ensayo de MLR).

Para los ensayos de MLR de ratón, se prepararon suspensiones de células individuales a partir de ganglios linfáticos de un ratón BALB/c y bazo de un ratón DBA/2 usando un homogeneizador de tejidos Tenbroeck. Se retiraron los glóbulos rojos de ambas poblaciones a través de lisis usando tampón de lisis de glóbulos rojos (SIGMA, St Louis, Mo), seguido de dos lavados en medio completo [(RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA), suero fetal de ternero al 10 % (Summit), 1-glutamina al 1 % (Invitrogen), piruvato sódico al 1 % (Invitrogen), 100 µg/ml de gentamicina (Invitrogen), 2-mercaptoetanol 5 x 10⁻⁵ M (SIGMA)]. Después del lavado final, se resuspendieron los sedimentos celulares en 2 ml de medio completo, se cargaron en columnas individuales de lana de nylon pre-equilibradas (WAKO, Richmond, VA), y se incubaron a 37 °C durante 60 min. Las células T de ganglio linfático BALB/c y bazo DBA/2 se eluyeron de la columna mediante la adición de 25 ml de medio caliente. Las células T de bazo DBA/2 se descartaron, y se eluyó la población APC de la columna con la adición de 25 ml de medio completo enfriado en hielo.

(como se describe *supra*). Las células T BALB/c o las APC DBA/2 se centrifugaron a 400xg durante 10 minutos, se resuspendieron en medio completo, y se contaron las células en un hemocitómetro. Ambas poblaciones celulares se diluyeron a $1,0 \times 10^6$ células/ml en medio completo. Las APC DBA/2 ($0,25 \times 10^6$ /ml) se combinaron con las células T BALB/c ($0,5 \times 10^6$ /ml) en una placa de fondo redondo de 96 pocillos (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), y se añadieron diluciones en serie de dAb, o agente de control, a los pocillos. Las placas se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 96 horas. Se añadió ³H-timidina (1 µCi; PerkinElmer, Waltham, MA) a los pocillos 6 horas antes del final del periodo de incubación. Las placas se recogieron a través de placas de filtro GF/c (PerkinElmer), se secaron, después se añadieron 50 µl de Microscint-20 (PerkinElmer) a cada pocillo, y se contó la radiactividad en un TopCount (Packard, Meriden, CT). Los datos se analizaron usando el programa ExcelFit (Microsoft, Redmond, WA).

Para el ensayo de esplenocitos de ratón, se generaron suspensiones de células individuales a partir de bazo de ratones BALB/c usando un homogeneizador de tejido Tenbroeck. Se separaron los glóbulos rojos de otra materia homogeneizada por incubación en tampón de lisis de glóbulos rojos, seguido de dos lavados en medio completo [RPMI 1640 (Invitrogen), suero fetal de ternero al 10 % (Summit), 1-glutamina al 1 % (Invitrogen), piruvato sódico al 1 % (Invitrogen), 100 µg/ml de gentamicina (Invitrogen), 2-mercaptoetanol 5×10^{-5} M (SIGMA)]. Después del lavado final, se resuspendió el sedimento celular en medio completo y se contaron los esplenocitos usando un hemocitómetro. Los esplenocitos se diluyeron a $1,0 \times 10^6$ células/ml en medio completo, y se añadieron 500 µl a placas de fondo redondo de 96 pocillos. Se añadió anticuerpo anti-CD3 (clon 145-2C11 (BMS)) a cada pocillo a una concentración de 0,1 µg/ml. Se añadieron diluciones en serie de dAb, o agentes de control, a los pocillos, se incubaron a 37 °C en CO₂ al 5 % durante 48 horas. Se añadió ³H-timidina (1 µCi) a los pocillos 6 horas antes del final del periodo de incubación, y se recogieron los esplenocitos a través de placas de filtro GF/c (PerkinElmer). Las placas se secaron, se añadieron 50 µl de Microscint-20 (PerkinElmer) a cada pocillo, y se contó la radiactividad en un TopCount. Los datos se analizaron usando el programa ExcelFit.

En otro estudio de reactividad cruzada, se examinó la farmacocinética (PK) de los dAb usando monos Cynomolgus, para dilucidar la PK en relación al tamaño y conformación de los dAb modificados con polietilenglicol (PEG) ("PEGilados"). Se examinó el efecto del dAb anti-CD28 humana 1h 99-2-PEG, que albergaba un resto de PEG de 40 kD, en dos grupos, conteniendo cada uno tres monos. Los monos de grupo 1 recibieron dAb 1h 99-2 PEG P40-ramificado por vía subcutánea, a una concentración de 10 mg/kg. Los monos del grupo 2 recibieron dAb 1h 99-2 PEG P40-lineal por vía subcutánea, a una concentración de 10 mg/kg. Todas las muestras de suero recogidas de los animales se almacenaron a -70 °C y se analizaron a la conclusión del estudio. Las muestras de suero se analizaron usando ELISA y MSD a varias diluciones.

Para el análisis ELISA, se depositó biotina-CD28 monomérica sobre placas ELISA a una concentración de 1 µg/ml. Los patrones, muestras de control de calidad, y todas las diluciones de muestras experimentales se prepararon a concentración final de suero del 1 %. Se descongelaron muestras de Cynomolgus a temperatura ambiente y se prepararon varias diluciones de las muestras para identificar señales dentro del intervalo de ensayo. Se añadieron las muestras de Cynomolgus a los pocillos en la placa ELISA y se incubaron durante dos horas a temperatura ambiente. Se prepararon anticuerpos de conejo anti-dAb Vh y se aislaron usando purificación por afinidad y un anticuerpo policlonal. Se añadió anticuerpo de burro anti-conejo-HRP a las placas, seguido de sustrato, y después de que la reacción continuara durante cantidades medidas de tiempo, se detuvo la reacción. Se midió la densidad óptica (DO) de cada reacción usando un lector óptico de microplaca. Se generó una curva patrón, y se usó un ajuste lógico de cuatro parámetros de la curva patrón para calcular las concentraciones de dAb en los pocillos basándose en las lecturas de DO dentro del intervalo cuantificable. Los resultados se basaron en un promedio de concentraciones para múltiples diluciones.

Las Tablas 4-6 describen los resultados obtenidos a partir de la administración de dAb 1h 99-2 P40-ramificado y dAb 1h 99-2 P40-lineal a monos Cynomolgus. La FIG. 5 ilustra la concentración en plasma, en el tiempo, del estudio de los dAb PEGilados en los monos.

Los resultados experimentales con dAb PEGilado ramificado difirieron de aquellos para el dAb PEGilado lineal tanto en la exposición como en la semi-vida terminal, lo que puede deberse a la diferencia en la absorción en lugar de en la disposición.

Aunque la semi-vida ($T_{1/2}$) del dAb ramificado ($T_{1/2} = 4,5$ días) pareció ser más corta que la del dAb lineal ($T_{1/2} = 6$ días), el dAb con PEG ramificado es un mejor candidato en términos de exposición y cobertura potencial sobre la concentración diana (por ejemplo, la CI_{50} *in vitro* = 3 µg/ml o 200 nM). La AUC del dAb ramificado fue ~ 2,5 veces mayor que la del dAb lineal (Anova de un factor $P = 0,017$). El tiempo medio de residencia (MRT) del dAb ramificado fue ~ 1,5 veces mayor que el del dAb lineal.

Después de administración subcutánea, las concentraciones máximas de ambas proteínas PEGiladas aparecieron en aproximadamente 24 horas. Los valores en estado estacionario del volumen de distribución (V_{ss}/F) para ambos dAb estuvieron por debajo de 100 ml/kg, lo que indica que las proteínas PEGiladas residen en gran medida en el plasma.

Tabla 4: Niveles en suero de dAb 1h 99-2 P40-ramificado

Horas post-dosis	Grupo 1: 1h 99-2 p40R (µg/ml)			MEDIA	DT
	1101	1102	1103		
	Mono n.º				
1	0,592	2,916	0,671	1,39	1,32
2	3,398	7,989	2,839	4,74	2,83
4	28,494	17,417	12,747	19,55	8,09
8	75,129	61,516	40,057	58,90	17,68
12	80,598	82,753	44,651	69,33	21,40
24	174,252	144,025	107,507	141,93	33,42
96	125,813	109,162	107,421	114,13	10,15
168	71,762	111,085	49,670	77,51	31,11
240	45,573	68,400	32,332	48,77	18,25
336	22,922	45,246	16,363	28,18	15,14
504	7,441	10,925	3,379	7,25	3,78
672	2,187	5,836	1,204	3,08	2,44
840	0,810	1,861	0,747	1,14	0,63

Tabla 5: Niveles de suero de dAb 1h 99-2 P40-lineal

Horas post-dosis	Grupo 2: 1h 99-2 P40L (µg/ml)			MEDIA	DT
	2101	2102	2103		
	Mono n.º				
1	1,335	0,137	1,524	1,00	0,75
2	5,540	1,427	5,500	4,16	2,36
4	15,190	5,990	15,062	12,08	5,28
8	42,403	26,227	61,192	43,27	17,50
12	67,873	31,246	67,810	55,64	21,13
24	111,762	82,306	107,172	100,41	15,85
96	57,389	55,502	58,679	57,19	1,60
168	23,335	31,518	26,847	27,23	4,11
240	7,744	11,258	8,730	9,24	1,81
336	2,946	3,276	3,895	3,37	0,48
504	0,850	1,303	1,131	1,09	0,23
672	0,394	0,693	0,542	0,54	0,15
840	0,202	0,275	0,197	0,22	0,04

5

Tabla 6: Sumario de parámetros farmacocinéticos (PK) para dAb PEGilados

	Unidad	Grupo 1: 1h-99-2 P40R		Grupo 2: 1h-99-2 P40L	
		Media	DT	Media	DT
Estudio					
Dosis	mg/kg	10		10	
Cmáx	µg/ml	141,9	33,42	100,4	15,85
Tmáx	h	24	0	24	0
AUCúlt	µg/ml*h	29414	7618	11978	531,4
AUCtot	µg/ml*h	29576	7730	12024	518,7
T1/2	h	105,41	7,80	142,2	21,04
MRT	h	174,13	27,25	117,1	11,98
Eliminación/F	ml/min/kg	0,00592	0,002	0,0139	0,0006
Vss/F	ml/kg	60,43	10,54	97,69	13,56

Los datos del Ejemplo experimental 7, así como de las Tablas 4-6 demuestran que los dAb expuestos en este documento son sistemas modelo con reactividad cruzada de ser humano, ratón, y mono. Además, los parámetros farmacocinéticos para dAb PEGilados demuestran que los dAb están biodisponibles y activos en sujetos vivos.

10

Ejemplo 8: Método para análisis por SEC-MALLS de dAb

Para estimar el tamaño de la solución y la estructura oligomérica de los dAb, se usó dispersión de luz láser multi-ángulo junto con cromatografía de exclusión por tamaño. Se purificaron muestras polipeptídicas y se dializaron en tampón apropiado (es decir, PBS). Se filtraron las muestras después de diálisis, se determinó la concentración y se ajustó a 1 mg/ml. BSA se adquirió de Sigma y se usó sin purificación adicional.

15

Se conectó un sistema de HPLC Shimadzu LC-20AD Prominence con un tomamuestras automático (SIL-20A) y detector de luz UV/visible SPD-20A Prominence al detector Wyatt Mini Dawn Treos (MALLS, detector de dispersión de luz láser multi-ángulo) y Wyatt Optilab rEX DRI (índice de refracción diferencial). Los detectores se conectaron en el siguiente orden - LS-UV-RI. Los instrumentos tanto RI como LS se hicieron funcionar a una longitud de onda de 488 nm. Se usaron columnas TSK2000 (Tosoh corporation) o BioSep2000 (Phenomenex) (ambas son columnas de

20

HPLC basadas en sílice con intervalo de separación similar, 1-300 kD) con fase móvil de tampón fosfato 50 mM (con o sin sal), pH 7,4 o PBS 1x. Para mejorar la recuperación de la proteína de la columna, a veces se añadió etanol al 10 %. El caudal usado fue 0,5 o 1,0 ml/min, y el curso de tiempo de la ejecución se ajustó para reflejar diferentes caudales (45 o 23 minutos) y no se esperó que tuviera impacto significativo sobre la separación de las moléculas.

5 Las proteínas se prepararon en PBS hasta una concentración de 1 mg/ml y el volumen de inyección fue de 100 µl.

El detector de dispersión de luz se calibró con tolueno de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La salida del detector de UV y la salida del detector de RI se conectaron al instrumento de dispersión de luz de modo que las señales de los tres detectores pudieran recogerse simultáneamente con el software Wyatt ASTRA. Se ejecutaron 10 varias inyecciones de BSA en una fase móvil de PBS (0,5 o 1 ml/min) sobre una columna Tosoh TSK2000 con señales UV, LS y RI recogidas por el software Wyatt. Las trazas después se analizaron usando el software ASTRA, y las señales se normalizaron, alinearon y corrigieron para ampliar las bandas siguiendo las instrucciones del fabricante. Después se promediaron las constantes de calibración y se introdujeron en la plantilla que se usa para 15 futuras ejecuciones de muestra.

Cálculos de masa molar absoluta

Se inyectaron cien microlitros de muestra a 1 mg/ml en la columna pre-equilibrada apropiada. Después del procesamiento a través de la columna de SEC, la muestra pasó a través de 3 detectores en línea - UV, MALLS 20 (dispersión de luz láser multi-ángulo) y DRI (índice de refracción diferencial), que permite la determinación de la masa molar absoluta. La dilución que tiene lugar en la columna es de aproximadamente factor 10, de modo que la concentración en que se determinó el estado en solución fue de 100 µg/ml, o aproximadamente 8 µM de dAb.

La base de los cálculos en ASTRA así como de la técnica de gráficos de Zimm, que a menudo se implementa en un 25 modo discontinuo de muestras es la ecuación de Zimm (1948) J. Chem. Phys. 16:1093-1099:

$$\frac{R\theta}{K^*c} = MP(\theta) - 2A_2cM^2P^2(\theta) \quad (\text{Ec.1})$$

en la que

- c es la concentración másica de las moléculas de soluto en el disolvente (g/ml)
- M es la masa molar promedio en peso (g/mol)
- A_2 es el segundo coeficiente del virial (mol ml/g²)
- $K^* = 4\pi^2 n_0^2 (dn/dc)^2 l_0^{-4} N_A^{-1}$ es una constante óptica donde n_0 es el índice de refracción del disolvente a la longitud de onda de radiación incidente (vacío), l_0 es la longitud de onda de radiación incidente (vacío), 35 expresada en nanómetros, N_A es el número de Avogadro, igual a $6,022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$, y dn/dc es el incremento del índice de refracción diferencial del disolvente - solución de soluto con respecto a un cambio en la concentración de soluto, expresado en ml/g (este factor debe medirse independientemente usando un detector de DRI).
- $P(q)$ es el factor de forma derivado de forma teórica, aproximadamente igual a $1 - 2\mu^2 \langle r^2 \rangle / 3! + \dots$, donde $\mu = (4\pi/\lambda) \sin(\theta/2)$, y $\langle r^2 \rangle$ es el radio cuadrado medio. $P(q)$ es una función del tamaño promedio z , la forma y la 40 estructura de las moléculas.
- R_q es la relación de Rayleigh en exceso (cm⁻¹)

Esta ecuación asume luz incidente polarizada verticalmente y es válida para establecer el orden de c^2 .

45 Para realizar cálculos con el método de ajuste de Zimm, que es un ajuste a R_q/K^*c frente a $\sin^2(q/2)$, necesitamos expandir el recíproco de la Ec. 1 al primer orden en c :

Para realizar cálculos con el método de ajuste de Zimm, que es un ajuste a R_q/K^*c frente a $\sin^2(q/2)$, necesitamos expandir el recíproco de la Ec. 1 al primer orden en c :

$$\frac{K^*c}{R_q} = \frac{1}{MP(\theta)} + 2A_2c \quad (\text{Ec.2})$$

Los resultados apropiados en este caso fueron

$$M = ([K^*c/R_q] - 2A_2c)^{-1} \quad (\text{Ec. 3})$$

y

$$\langle r^2 \rangle = \frac{3m_0\lambda^2 M}{16\pi^4} \quad (\text{Ec. 4})$$

60 donde

$$m_0 = d[K^*c/R_q]/d[\sin^2(\theta/2)]_{\theta \rightarrow 0} \quad (\text{Ec.5})$$

Los cálculos se realizaron de forma automática por el software ASTRA, produciendo un gráfico con la masa molar determinada para cada uno de los fragmentos de datos. Los valores de masa molar obtenidos del gráfico para cada uno de los picos observados en el cromatograma se compararon con la masa molecular esperada de una unidad individual de la proteína. Esto posibilita una determinación del estado en solución de la proteína.

5

Tabla 7: Estado en solución y tamaño de los dAb

dAb	SEC-MALLS	PM	Columna y fase móvil
1h-35	Monómero/dímero equilibrio	20 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1 h-36	Monómero	16 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1 h-37	Monómero	15 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1h-79	Monómero/dímero equilibrio	21 kD	TSK2000, PBS pH 7,4 etanol al 10 %, 0,5 ml/min
1 h-80	Monómero/dímero equilibrio	17 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1 h-83	Monómero	16 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1 h-93	Monómero	16 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1 h-99	Monómero/dímero equilibrio	19 kD	BioSep 2000, PBS pH 7,4, 0,5 ml/min
1 h-108	Monómero	17 kD	TSK2000, PBS pH 7,4 etanol al 10 %, 0,5 ml/min
1h-99-237	Monómero	12 kD	TSK2000, PBS pH 7,4 etanol al 10 %, 1,0 ml/min
1h-99-238	Monómero plus dímero	12 y 26 kD	TSK2000, PBS pH 7,4 etanol al 10 %, 1,0 ml/min
1h-239-850	Monómero/dímero equilibrio	21 kD	TSK2000, PBS pH 7,4 etanol al 10 %, 1,0 ml/min

Ejemplo 9: Los dAb anti-CD28 inhiben la producción de citoquinas en el contexto de una MLR dirigido por DC

10

Este ejemplo demuestra que los anticuerpos de dominio anti-CD28 son capaces de inhibir la producción de citoquinas en el contexto de una MLR dirigida por células dendríticas.

15

Se obtuvieron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) por separación en gradiente de densidad de sangre completa de donantes humanos normales. Las células T se prepararon a partir de fracciones E⁺ de PBMC restablecidas con glóbulos rojos de oveja (Colorado Serum Company). Las células dendríticas (DC) se generaron por adherencia de monocitos de fracciones E⁻ o PBMC a plástico y cultivo con GM-CSF e IL-4 (Invitrogen) durante 7 días, seguido de la adición de LPS (Sigma, 1 µg/ml) durante 24 horas para inducir maduración. Se titularon anticuerpos de dominio anti-CD28 en diluciones semi-log para una curva de respuesta a dosis de nueve puntos para evaluar su inhibición de una relación 1:10 de interacción de células dendríticas a células T. Se midió la producción de citoquinas en los sobrenadantes por ELISA comercial (R&D Systems). Se midió IL-2 e IFN γ en el día 2 después de la estimulación, y se midió TNF α en el día 3. Se midió la proliferación por incorporación de ³[H]-timidina en el día 5. Se generaron valores de CE₅₀ a partir de las curvas de inhibición de cada tratamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 8. "239-891-D70C P30L PEG" y "239-891-D70C P40B PEG" a continuación representan el anticuerpo de dominio Vk humano (dAb) anti-CD28 1h-239-891-D70C PEGilado con un polietilenglicol de 30 kDa lineal o de 40 kDa ramificado, respectivamente.

25

Tabla 8

dAb anti-CD28	IL-2 (CE ₅₀ nM)	TNF α (CE ₅₀ nM)	IFN γ (CE ₅₀ nM)
	(n = 4)	(n = 6)	(n = 4)
99-265	2,4 ± 0,4	3,6 ± 0,6	4,6 ± 0,8
239-890	0,1 ± 0,03	0,2 ± 0,04	0,3 ± 0,14
239-891	0,1 ± 0,06	0,2 ± 0,06	0,2 ± 0,08
239-896	0,3 ± 0,04,	0,3 ± 0,06	0,3 ± 0,05
	(n = 10)	(n = 10)	(n = 10)
239-891-D70C P30L PEG	0,6 ± 0,09	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,08
239-891-D70C P40B PEG	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,36	2,5 ± 0,5

30

Ejemplo 10: Los dAb contra CD28 son igual de eficaces en la inhibición de la proliferación de células T dirigida por CD80 frente a CD86

Este ejemplo demuestra que los anticuerpos de dominio anti-CD28 inhiben la proliferación de células T dirigida tanto por CD80 como por CD86.

35

Las células T se prepararon a partir de fracciones E⁺ de PBMC restablecidas con glóbulos rojos de oveja. Se combinaron células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas forma estable con CD80 o CD86 humana con células T en presencia de 1 µg/ml de α CD3 (OKT3). Los anticuerpos de dominio anti-CD28 se titularon en diluciones

semi-log para una curva de respuesta a dosis de nueve puntos para evaluar su inhibición de una relación 1:3 de interacción de CD80- o CD86-CHO a células T. Se midió la proliferación por incorporación de ^3H -timidina en el día 5. Se generaron valores de CE_{50} a partir de las curvas de inhibición de cada tratamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

5

Tabla 9

dAb	CD80 CHO (CE_{50} nM)	CD86 CHO (CE_{50} nM)
239-891	$0,3 \pm 0,1$ (n = 9)	$0,4 \pm 0,1$ (n = 9)
239-891-D70C P30L PEG	$1 \pm 0,2$ (n = 5)	$0,5 \pm 0,2$ (n = 5)
239-891-D70C P40Br PEG	$0,4 \pm 0,05$ (n = 5)	$0,4 \pm 0,05$ (n = 5)

Ejemplo 11: Los dAb contra CD28 inhiben la proliferación de células T iniciada por diferentes APC

- 10 Este ejemplo demuestra que los anticuerpos de dominio anti-CD28 inhiben la proliferación de células T iniciada por diferentes células presentadoras de antígeno.

Las células T se prepararon a partir de fracciones E^+ de PBMC restablecidas con glóbulos rojos de oveja (Colorado Serum Company). Las células dendríticas (DC) se generaron por adherencia de monocitos de fracciones E^- de PBMC a plástico y cultivo con GM-CSF e IL-4 (Invitrogen) durante 7 días, seguido de la adición de LPS (Sigma, 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) durante 24 horas para inducir maduración. Los monocitos se prepararon a partir de fracciones E^- de PBMC por elutriación. La línea celular linfoblastoide (PM-LCL) es una línea de células B transformada por EBV de un donante normal. Las diversas APC se combinaron con células T alogénicas a una relación de 1:50. Los anticuerpos de dominio anti-CD28 se titularon en diluciones semi-log para una curva de respuesta a dosis de nueve puntos para evaluar su inhibición de proliferación, que se midió por incorporación de ^3H -timidina en el día 5. Se generaron valores de CE_{50} a partir de las curvas de inhibición de cada tratamiento. Los resultados se muestran en la Tabla 10.

Tabla 10

dAb	DC	Células B LCL	Monocitos
239-891 (n = 2)	0,2, 0,2	0,3, 0,1	0,2, 1,4
239-891-D70C P30L PEG	$0,5 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,8$
239-891-D70C P40B PEG	$1,2 \pm 0,1$	$2,4 \pm 0,4$	10 ± 4

Ejemplo 12: Los anticuerpos de dominio anti-CD28 carecen de actividad agonista

25

Este ejemplo demuestra que los anticuerpos de dominio anti-CD28 carecen de actividad agonista.

El anticuerpo de dominio anti-CD28 239-891-D70C y el anticuerpo mitogénico anti-CD28 humana 5.11A1 se titularon por separado en diluciones semi-log en PBS, se depositaron en el fondo de placas de fondo redondo de 96 pocillos y se dejaron secar al aire. Se aislaron las PBMC de sangre completa de donantes humanos normales y se añadieron a pocillos que contenían los anticuerpos secados al aire. Se midió la proliferación por incorporación de ^3H -timidina en el día 3, como se muestra en la FIG. 10A, y se midió la producción de IL-2, como se muestra en la FIG. 10B.

Ejemplo 13: Los anticuerpos de dominio anti-CD28 se unen a su diana *in vivo* y carecen de actividad agonista

35

Este ejemplo demuestra que los anticuerpos de dominio anti-CD28 se unen a su diana *in vivo* y carecen de actividad agonista.

- 40 Se administró a monos *Cynomolgus* una única dosis subcutánea del anticuerpo de dominio V_κ humano (dAb) anti-CD28 1h-239-891-D70C PEGilado con un polietilenglicol (PEG) de 30 kDa lineal o 40 kDa ramificado.

Se controló la ocupación del receptor de CD28 (RO) en células T auxiliares de sangre periférica ($\text{CD3}^+\text{CD4}^+\text{CD8}^-$) a las 2, 4, 24, 48, 96, 168, 240, 336, 408, 504, y 672 horas post-dosis usando citometría de flujo. Se observó hasta un 100 % de RO y estuvo sostenido una duración que estaba correlacionada con las concentraciones en plasma de fármaco.

Aunque los primates no humanos no son sensibles al síndrome de liberación de citoquinas (CRS) per se (revisado en Horvath y Milton, Toxicol. Pathol. 37(3): 372-383 (2009)), la presencia de aumentos moderados en concentraciones de citoquinas puede ser útil para predecir CRS en seres humanos. Por tanto, se evaluaron las concentraciones en plasma de citoquinas (IL-1 β , IL-2, IL-5, IL-6, IFN- γ , y TNF- α) pre-dosis y a las 2, 4, 8, y 24 horas post-dosis usando un ensayo combinado basado en perlas. No se observó liberación de citoquinas relacionada con fármaco, estando la mayoría de las concentraciones de citoquinas por debajo del límite de detección. La ausencia de efectos incluso moderados de este dAb sobre las concentraciones en plasma de citoquinas sostiene la ausencia de actividad agonista.

55

Debido a la ausencia de CRS en primates no humanos, el control de los recuentos de células T de sangre periférica

- podría predecir la activación indeseada de células T y la reducción de células T en seres humanos (Horvath y Milton (2009) Toxicol. Pathol. 37(3): 372-83). Por tanto, se controlaron los recuentos de células T de sangre periférica a las 2, 4, 24, 48, 96, 168, 240, 336, 408, 504, y 672 horas post-dosis usando citometría de flujo. No hubo cambios rápidos o profundos en los recuentos de células T de sangre periférica semejantes a los observados en seres humanos después de una única dosis del anticuerpo monoclonal superagonista TGN 1412 (Suntharalingam et al. (2006) New Engl. J. Med. 355(10): 1018-28) o en primates no humanos después de dosificación con OKT3 y HuM291 (revisado en Horvath y Milton, 2009). La ausencia de cualquier efecto rápido y/o profundo de este dAb sobre los recuentos de células T en sangre periférica sostiene la ausencia de actividad agonista.
- 10 La descripción expuesta en este documento se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones específicas de la misma. Los expertos en la materia entenderán que pueden hacerse diversos cambios en forma y detalles en la misma.

LISTADO DE SECUENCIAS

- 15 <110> BRISTOL-MYERS SQUIBB DOMANTIS LTD.
- <120> COMPOSICIONES MONOVALENTES PARA LA UNIÓN DE CD28 Y MÉTODOS DE USO
- 20 <130> 200896-0002-00-WO (439796)
- <140>
<141>
- 25 <150> 61/162.121
<151> 20-03-2009
- <150> 61/082.078
<151> 18-07-2008
- 30 <160> 644
- <170> PatentIn versión 3.5
- 35 <210> 1
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 40 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
- <400> 1
- 45
- | | | | | | | |
|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-----|
| gagggtgcagc | tggttgagtc | tgggggaggc | ttggtacagc | ctgggggggtc | cctgcgtctc | 60 |
| tcctgtgcag | cctccggatt | cacctttgat | gcgtattcga | tgatttggggt | ccgccaggct | 120 |
| ccaggggaagg | gtctagagtg | ggtctcaact | attactccgc | agggtgatag | gacatactac | 180 |
| gcagactccg | tgaagggccg | gttcaccatc | tcccgcgaca | attccaagaa | cacgctgtat | 240 |
| ctgcaaatga | acagcctgcg | tgccgaggac | accgcggtat | attactgtgc | gcaagctggg | 300 |
| tgaggttttg | actactgggg | tcaggggaacc | ctggtcaccg | tctcgagc | | 348 |
- <210>2
<211> 349
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 50
- <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
- 55

ES 2 730 727 T3

<400> 2

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttgtg	gattatgaga	tggtttgggt	cgcgcaggct	120
ccagggaagg	gtctagagtg	ggtctcaact	atttcgaatg	atggcgctgc	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgcg	tgccgaggac	accgcggtat	attactgtgc	gaaagatgat	300
gctgcttttg	actactgggg	tcaggggagc	ctgggtcaccg	tctcgagcg		349

5 <210>3
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 3

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttggt	gcgtattcta	tgggggtgggc	cgcgcaggct	120
ccagggaagg	gtctagagtg	ggtctcatgg	attacgggga	atgggtgggtc	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgcg	tgccgaggac	accgcggtat	attactgtgc	gaaagcggag	300
gagccgtttg	actactgggg	tcagggaacc	ctgggtcaccg	tctcgagc		348

20 <210>4
 <211> 349
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 4

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttagt	aggtatcata	tggtgtgggt	cgcgcaggct	120
ccagggaagg	gtctagagtg	ggtctcagtg	attgattctc	ttggtcttca	gacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaataa	acagcctgcg	tgccgaggac	accgcggtat	attactgtgc	ggaatatggt	300
ggtgcgtttg	actactgggg	tcagggaacc	ctgggtcaccg	tctcgagcg		349

30 <210>5

<211> 352
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 5

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcttgtgcag	cctccggatt	cacctttact	cattattcta	tgggggtggg	ccgccaggct	120
ccaggggaagg	gtctagagtg	ggctctacat	attactccgg	atggctcttat	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgcg	tgccgaggat	accgcgggat	attactgtgc	gaaaggtagg	300
ttgggttgatt	ttgactactg	gggtcaggga	accctgggtc	ccgtctcgag	cg	352

<210>6
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400> 6

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcttgtgcag	cctccggatt	cacctttgag	aattatggta	tggtttgggt	ccgccaggct	120
ccaggggaagg	gtctagagtg	ggctctcaat	attggtcggg	ctggtagtgt	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgcg	tgccgaggac	accgcgggat	attactgtgc	gaaagttcag	300
tcgtggagga	cttttgacta	ctgggggtcag	ggaaccctgg	tcaccgtctc	gagc	354

25

<210>7
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

ES 2 730 727 T3

<400> 7

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttcct	gcgtattcta	tggggtgggt	cgcgcaggct	120
ccagagaagg	gtctagagtg	ggtctcatat	attgatgggc	gtggtgctga	gacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	cgccgaggat	accgcggtat	attactgtgc	gaaaattgat	300
actctgattt	ctgagtttga	ctactggggg	cagggaaacc	tggtcacccg	ctcgagc	357

5 <210>8
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 8

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttcct	aattatacga	tgtggtgggt	cgcgcaggct	120
ccaggggaagg	gtctagagtg	ggtctcatct	attagtggta	ctggtcatac	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgccgaggat	accgcggtat	attactgtgc	gaaatttggg	300
cctaataatc	ctatgtttga	ctactggggg	cagggaaacc	tggtcacccg	ctcgagc	357

20 <210>9
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 9

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttgcg	agttatgata	tgggttgggt	cgcgcaggct	120
ccaggggaagg	gtctagagtg	ggtctcagcg	atttcggcgg	atggtacggt	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgccgaggac	accgcggtat	attactgtgc	gaaattctct	300
tttgataagt	ataattttga	ctactggggg	cagggaaacc	tggtcacccg	ctcgagc	357

30 <210> 10
<211> 357
<212> ADN

	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221 > fuente	
5	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 10	
	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
	tcctgtgcag cctccggatt cacctttgct aagtatacga tgtggtgggt ccgccaggct	120
	ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attgatcctg ttggttaattt gacatactac	180
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
	ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaggggg	300
	ccgacgtcgt ctaattttga ctactggggg caggggaaccc tggtcaccgt ctcgagc	357
10	<210> 11	
	<211> 360	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
15	<220>	
	<221 > fuente	
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
20	<400> 11	
	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
	tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt gagtatggta tgaagtgggt ccgccaggct	120
	ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgataatg ttggttcggt gacatactac	180
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa caogctgtat	240
	ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaactacg	300
	cctgttttgc tgccgctttt tgactactgg ggtcagggaa ccctgggtcac cgtctcgagc	360
25	<210> 12	
	<211> 360	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
30	<221 > fuente	
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 12	

ES 2 730 727 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttgat tcttataata tgggttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtcttgagt ggtctcagct attgcggcta atggtcgtgt gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaatgacg 300
aatatggcgt atggtagttt tgactactgg ggtcagggaa ccttggtcac cgtctcgagc 360

<210> 13
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
<400> 13

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttgat ctgtattcga tggcttgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtcttgagt ggtctcagct attgataggc ctggtatgat tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagtctct 300
aatgctgtta atatgcagtt tgactactgg ggtcagggaa ccttggtcac cgtctcgagc 360

<210> 14
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<220>
<221> base modificada
<222> (347)..(347)
<223> a, c, g, t, desconocido u otro

<400> 14

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttgct aagtatacga tgtggtgggt ccgccaggct 120
ccaggaagg gtctagagt ggtctcaagt attgatcctg ttggtaatc gacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaata acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacgtcat 300
aggccttcga cgcaggattt tgactactgg ggtcagggaa ccttggnac cgtctcgagc 360

ES 2 730 727 T3

<210> 15
 <211> 361
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

10

<400> 15

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttcct gattataaga tgggttgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatgg attgataagg gtggtattat tacatactac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaatgttt	300
cctaagtttc ggccggcttt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360
g	361

15

<210> 16
 <211> 361
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 16

gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gattatggga tgggttgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatat attaatcggt ctggtctggt tacatactac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagtctctg	300
aatgctccta attttaagtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360
g	361

25

<210> 17
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 17

gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat cgttatgcga tgggttgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatgg attgatggta atggtctggt tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacggact 300
 aggtctcatt ctgattcggg ttgggctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
 gtctcgagc 369

<210> 18
 <211> 325
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 <400> 18

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gtatatgggt acttcgttaa attggtacca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gacctatcag gcttccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttggcgctgc gtcctatgac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acggg 325

<210> 19
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 19

gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt aattataata tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagggt attacgaagg gtggtcgggt gacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaattgggt 300
 ccgtcgagga tgcttaatga gccgctgttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
 gtctcgagc 370

ES 2 730 727 T3

	<210> 20	
	<211> 370	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
5	<220>	
	<221 > fuente	
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
10	<400> 20	
	gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
	tcctgtgcag cctccggatt cacctttccg gcgtattcga tgatttgggt ccgccaggct	120
	ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttcgccgc tgggttattc gacatactac	180
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc ggaacagacg	300
	gcttatttga atcgtgctac ggagcatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc	360
	gtctcgagcg	370
15	<210>21	
	<211> 370	
	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
20	<221 > fuente	
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 21	
	gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
	tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg aagtatgata tggcttgggt ccgccaggct	120
	ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatcg atttatgcta ttggtggtaa tacatactac	180
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaattgaag	300
	tcggggatgc agactcggtt gaattctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc	360
25	gtctcgagcg	370
	<210> 22	
	<211> 369	
	<212> ADN	
30	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221 > fuente	
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
35	<400> 22	

ES 2 730 727 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag ctgtatcaga tgggttgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaact attatgccta gtggtaatct tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggat accgcgggat attactgtgc gaaaatgtgg 300
 tcgttgaatt tggggtttca tgccgctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
 gtctcgagc 369

<210> 23
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 <400> 23

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg cagtatggta tgggttgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaggg attagtcctt ctggtaatga tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggat accgcgggat attactgtgc gaaaggggaat 300
 gggctctctc cgccctcgtg gtctatTTTT gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
 gtctcgagcg 370

<210> 24
 <211> 370
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 24

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt aattataata tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggt attacgaagg gtggtcgggt gacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggat accgcgggat attactgtgc gaaattgggt 300
 ccgtcgagga tgcttaataa gccgctgttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
 gtctcgagcg 370

<210> 25

<211> 369

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 25

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg acgtattata tggggtgggc ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attggggcta atggtgctcc tacatattac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggat accgcgggat attactgtgc gaaaattcgt 300
 tcgcttaata ggtgggcgga gcctgtgttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
 gtctcgagc 369

<210> 26

<211> 349

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 26

ES 2 730 727 T3

gaggtgcagc tgttgaggtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttgct gattattcta tgtattgggt ccgccagget 120
ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcacag attagtccgg cgggttcttt tacatactac 180
gcagactccg tgaaggggcg gttcaccato tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagattct 300
aagtcttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagcg 349

<210> 27
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 27

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagtattggg acgggtttac ggtggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgctcct gatctatcgg gcgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttttagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acgactcttc agccttttac gttcagccaa 300
gggactaagg tggaaatcaa acggg 325

<210> 28
<211> 325
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 28

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtctattagt cattcgtttag ttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg gcttcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ggtatgacta cgccttttac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acggg 325

<210> 29
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 29

```
gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat agttatgata tgaattgggt ccgccaggct      120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacag atttctgctg atggtcattt tacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgcg      300
agtagttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc      348
```

10 <210> 30
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 30

```
gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg gattatatga tggggtgggt ccgccaggct      120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgt attgattctc atggtaatcg tacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacatatg      300
acggggtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc      348
```

20
 25 <210> 31
 <211> 348
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30 <400> 31

ES 2 730 727 T3

		gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
		tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg gagtatatga tggggtgggt ccgccaggct	120
		ccagggaagg gtctagagt ggtctcacgt attaatggtg tgggtaattc tacatactac	180
		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
		ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacatcag	300
		gtgggttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc	348
5		<210> 32 <211> 348 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10		<220> <221 > fuente <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
		<400> 32	
		gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
		tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt gattatatga tggggtgggt ccgccaggct	120
		ccagggaagg gtctagagt ggtctcacgt attacgtctg agggttcgca tacatactac	180
		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
		ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacatacg	300
		tctgggttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc	348
15		<210> 33 <211> 348 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20		<220> <221 > fuente <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
25		<400> 33	
		gaggtgcagc tggttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
		tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg aggtatatga tggggtgggt ccgccaggct	120
		ccagggaagg gtctggagt ggtctcacgg atttctggtc ctggtacggt tacatactac	180
		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
		ctgcaaataga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacatgat	300
		acggggtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc	348
30		<210> 34 <211> 348 <212> ADN	

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 34

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc	60
tcctgtgcag cctccggatt caccttttct tcttatgcta tgatttgggt ccgccaggct	120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcagag atttctcctt atggtaatca tacatactac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctgat	300
cggcgttttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc	348

10

<210> 35

<211> 348

<212> ADN

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20

<400> 35

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc	60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttact tcgtatggga tgcagtgggt ccgccaggct	120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatcg atttctactg atggtatggg tacatactac	180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacttggg	300
gttaattttg actactgggg tcaggggaacc ctggtcaccg tctcgagc	348

25

<210> 36

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 36

35

ES 2 730 727 T3

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt gattatatga tggggtgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctggagtg ggtctcaatt attcgtgtgc ctggttcgac tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacagaag 300
 ggtgatgagt ttgactactg gggtcagga accctgggtca ccgtctcgag c 351

<210> 37
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 37

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttatt ctgtatgata tgcagtgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcacgt atttctgcta atggtcatga tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtccg 300
 cattatttgt ttgactactg gggtcagga accctgggtca ccgtctcgag c 351

<210> 38
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 38

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgcgcag cctccggatt cacctttact aagtatttta tgggttgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcactg attgatccgc gtggctctca tacatactac 180
 gcagactccg tgaaggggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacagttg 300
 ggtgaggagt ttgactactg gggtcagga accctgggtca ccgtctcgag c 351

<210> 39
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 39

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag acttatacga tgaggtgggt ccgccaggct      120
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcaact attaatcga gtggtacttt gacatactac      180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccgcgcaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggat accgcgggat attactgtgc gaaatctagt      300
tcttatacgt ttgactactg gggtcaggga accctgggtc ccgtctcgag c              351
```

10 <210> 40
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 40

```
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag atgtatagta tgaagtgggt ccgccaggct      120
ccaggaagg gtctagagtg ggtctcatcg atttcgaatg ctggtgatat tacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccgcgcaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatac acagcctgag tgccgaggat accgcgggat attactgtgc ggaatcgttt      300
aggtctcggt attttgacta ctgggggcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagg          354
```

20 <210> 41
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30 <400> 41

ES 2 730 727 T3

		gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
		tcctgtgcag cctccggatt cacctttgat gattatctta tggggtgggt ccgccaggct	120
		ccagggaagg gtctggagtg ggtctcactg attcgtatga ggggttctgt tacatactac	180
		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
		ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacattct	300
		cttactacta atctttttga ctactggggt caggggaacc tggtcacctg ctcgagc	357
5		<210> 42 <211> 357 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10		<220> <221 > fuente <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
		<400> 42	
		gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
		tcctgtgcag cctccggatt cacctttact gattatatga tggcttgggc ccgccaggct	120
		ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaatt attgggacta ctggtacgtg gacatactac	180
		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
		ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaactaat	300
		gcgtatgaga gtgagtttga ctactggggt caggggaacc tggtcacctg ctcgagc	357
15		<210> 43 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20		<220> <221 > fuente <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
25		<400> 43	
		gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60
		tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg cggatactta tgggtgtgggt ccgccaggct	120
		ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attcattttg atggtcggac tacatactac	180
		gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240
		ctgcaaatga atagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaatgag	300
		tgggcgtctc ttaagcattt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc	360
30		<210> 44 <211> 360 <212> ADN <213> Secuencia artificial	

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 44

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag gattatatga tgggttgggt ccgccaggct      120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcattt attaatctgc ctggtggtcg tacatactac      180
gcagactccg tgaaggggcg gttcaccate tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat      240

ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacagact      300
catgggctga ctgggttttt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc      360
    
```

10 <210> 45
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 45

```

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt ttgtatggta tggcttgggc ccgccaggct      120
ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attgggatgc atggtgatac tacatactac      180
gcagactccg tgaaggggcg gttcaccate tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaataa acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagtttgt      300
ggggctacgt attgtaattt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc      360
    
```

20 <210> 46
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

30 <400> 46

ES 2 730 727 T3

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttggt	aagtatgta	tggtttgggt	ccgccaggct	120
ccaggaagg	gtctagagtg	ggtctcaatt	attgattcct	tgggtttctac	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgcg	tgccgaggac	accgcggtat	attactgtgc	gaaagggggg	300
ttgttgggtc	attatgattt	tgactactgg	ggtcaggga	ccctggtcac	cgtctcgagc	360

<210> 47

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 47

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttgag	gtgtatgta	tgtcttgggc	ccgccaggct	120
ccaggaagg	gtctagagtg	ggtctcattg	attgatgcgg	gtggtcggaa	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgcg	tgccgaggat	accgcggtat	attactgtgc	gaaatcgacg	300
acgcgtgctt	atagtgatta	ttttgactac	tggggtcagg	gaaccctggg	caccgtctcg	360
agc						363

<210> 48

<211> 363

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 48

gaggtgcagc	tgttggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggc	cctgcgtctc	60
tcctgtgcag	cctccggatt	cacctttgag	aattatgata	tgcattgggt	ccgccaggct	120
ccaggaagg	gtctagagtg	ggtctcaggg	attactacgc	atggtaggcg	tacatactac	180
gcagactccg	tgaagggccg	gttcaccatc	tcccgcgaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaata	acagcctgcg	tgccgaggat	accgcggtat	attactgtgc	gaaaagtgtat	300
aatttgaata	tgaatgtgga	ttttgactac	tggggtcagg	gaaccctggg	caccgtctcg	360
agc						363

ES 2 730 727 T3

5	<210> 49		
	<211> 363		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
10	<221 > fuente		
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 49		
	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60	
	tcctgtgcag cctccggatt cacctttatt aagtatgata tgtgttgggc ccgccaggct	120	
	ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatgt attgagtcta gtggtcagaa tacatactac	180	
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240	
	ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatgtctg	300	
	aatgatagtt gtaatgttca ttttgactac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg	360	
	agc	363	
15	<210> 50		
	<211> 363		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
20	<221 > fuente		
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 50		
	gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc	60	
	tcctgtgcag cctccggatt caccttttgtt aattataata tgggggtgggt ccgccaggct	120	
	ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagat attggctcgtt atggtaggggt tacatactac	180	
	gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat	240	
	ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaactcag	300	
	cgtatggtta atccgtcgcc ttttgactac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg	360	
	agc	363	
25	<210>51		
	<211> 369		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia artificial		
	<220>		
30	<221 > fuente		
	<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"		
	<400> 51		

ES 2 730 727 T3

```

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc      60
tcctgtgcag cttccggatt cacctttggt agttatagta tgggttgggt ccgccaggct      120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaatt atttcggggc aggggtactgt tacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccgcgcaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgccg      300
atggtttttg ctttggtatg gaggtctttt gactactggg gtcagggaac cctgggtcacc      360
gtctcgagc                                     369

```

<210> 52
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 <400> 52

```

gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc      60
tcctgtacag cctccggatt caccttttct gagtatagta tggggtgggt ccgccaggct      120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attacgcctg ttggtgtttt tacatactac      180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccgcgcaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggagg      300
cctgggcccgc atggttggtc ttttcggttt gactactggg gtcagggaac cctgggtcacc      360
gtctcgagc                                     369

```

<210> 53
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 53

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttggg cagtatatga tgggttgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcaact attgataagt cgggttatag tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaagtggg 300
attgattcgc ggggtctgat gactaagttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 54
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
<400> 54

gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60
tctgtgcag cctccggatt cacctttgct cgttatcgta tggcgtgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg gtctagagtg ggtctcatct attctgagtg atggtgcggt tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacctggg 300
gggaatgcgt ggtctactcg ggtaactttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360
gtctcgagc 369

<210> 55
<211> 369
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<220>
<221 > base modificada
<222> (99)..(99)
<223> a, c, g, t, desconocido u otro

<400> 55

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttttt acgtatacna tggcttgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attacgccgc ttggttataa tacatactac 180
 gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaccgctc 300
 gatgtgaagg tgtctccgct gccgagtttt gactactggg gtcggggaac cctgggtcacc 360
 gtctcgagc 369

<210> 56
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 56

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgcgtctc 60
 tcctgtgcag cctccggatt cacctttact atgtatggta tgcattgggt ccgccaggct 120
 ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg atttctcagt atggtctttc tacatactac 180
 gcagattccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggctc 300
 atgagggcggg tgtttagtag ttccgatact tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360
 accgtctcga gc 372

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

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 57

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gaatataggt gatcggttac attggtacca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgt atttcccggt tgcaaaaggg ggtcccatca 180
 cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
 gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tttgggctgt atcctactac gttcggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

ES 2 730 727 T3

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

5

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 58

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15

<210> 59
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 59

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Ala 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 60

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 60

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
20 25 30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210>61
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221 > fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 61

 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 Pro Ile Gly His Ser
 20 25 30

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

 Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 62
 <211> 108
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 62

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 63

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 63

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 Ser Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Ser 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 Arg Ala Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 64
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> > fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 64

 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 Tyr Ile Gly Thr Ala
 20 25 30

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

 Tyr Arg Arg Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr

 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15 <210> 65
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 65

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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Ile 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 Ala Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 66

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 66

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Tyr His Ser Ser Gly 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 Thr Ala Leu Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 67
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 67

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 His Ile Asn Ala Ser
 20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Gln 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 Met Val Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 68
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 68

ES 2 730 727 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
          20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Ala Thr Asn Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100           105

```

<210> 69

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 69

```

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
          20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr
          35           40           45

Tyr Gln Ala Ser Phe 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100           105

```

15

ES 2 730 727 T3

<210> 70
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221 > fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 70

 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 Tyr Ile Gly Thr Ser
 20 25 30

 Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr
 35 40 45

 Tyr Gln Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

 Ser Gly Tyr 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 71
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 71

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Leu 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 72

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 72

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 73
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 73

```

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
          20           25           30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr
          35           40           45

Tyr Gln Ala Ser Leu 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 Leu Ala Met Arg Pro Met
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Trp
          100          105
  
```

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

15

<220>
 <221 > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 74

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Tyr Gln Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 75

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> > fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 75

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 Ser Ile Ser His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Met Ser Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 76

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 76

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 Ser Ile Ser His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Gly Met Thr Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 77

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 77

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Tyr Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Val 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 Thr Gln Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 78

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> > fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 78

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 Asn Ile Gly His Gly
20 25 30

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

Tyr Trp Val Ser Leu 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 Thr Leu Ser Lys Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 79
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 79

```

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 Ser Asn Ile His Asn Arg
          20           25           30

Leu Asn 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

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 Arg Gln Trp Ile Gln Pro Pro Trp
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 80
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221 > fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 80

```

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
          20           25           30

```

25

ES 2 730 727 T3

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

Tyr His Ser Ser Gly Leu Gln Ser Gly Val Pro Leu 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 Thr Ala Leu Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210>81

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 81

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 Tyr Ile Gly Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Ala 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 82

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 82

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 Tyr Ile Gly Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10

<210> 83

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 83

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 Tyr Ile Gly Ser Ala
20 25 30

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

ES 2 730 727 T3

Tyr Arg Ala Ser His 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 84

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 84

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 Tyr Ile Gly Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Tyr 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys Arg
100 105

<210> 85

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221 > fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 85

ES 2 730 727 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Ala
          20           25           30

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

Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50           55           60

Ser Gly Tyr Gly Thr Gly 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 Ala Ile Arg Pro Phe
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 86

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 86

```

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 Tyr Ile Gly Ser Ala
          20           25           30

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

Tyr Arg Ala Ser Asn Met 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

ES 2 730 727 T3

<210> 87
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> > fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10
 <400> 87

 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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
 20 25 30

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

 Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15 <210> 88
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 88

ES 2 730 727 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Ala Leu Asp
          20           25           30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Arg Gly Trp Gly Arg Pro Val
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 89

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 89

```

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
          20           25           30

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

Lys Gly Trp Ser Gly Leu Gln Ser Glu 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 Ala Lys Gly Trp Gly Arg Pro Val
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

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

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 90

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
 20 25 30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 91
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 91

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp

25

ES 2 730 727 T3

20

25

30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 92

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 92

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
20 25 30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Glu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5

10

15

<210> 93
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 93

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
20 25 30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 94
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 94

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
20 25 30

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

25

ES 2 730 727 T3

Lys Gly Trp Ser Gly 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 Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 95

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 95

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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 96

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 96

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Leu 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 Ala Leu Asn Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 97

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 97

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 Lys Ile Gly Thr Gly
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Val Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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 Thr Ala Phe Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 98

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 98

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 Ser Ile Gly Thr Gly
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Ile Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly 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 Thr Trp Tyr Arg Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 99

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 99

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asp Ile Gly His Met
20 25 30

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

Trp Phe Gly Ser Val 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 Val Gln Gly Arg Leu Arg Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 100

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 100

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 Arg Ser Ile Asn His Trp
20 25 30

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

Ser Gly Val Ser Trp 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Cys Gln Pro Gly Phe Arg Pro Cys
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 101

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 101

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 Tyr Ile Gly Thr Gln
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser Leu 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 Thr Ala Leu Ser Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 102

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 102

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Gly Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Arg 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 Val Ala Leu Val Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 103

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 103

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 Tyr Ile Gly Thr Arg
20 25 30

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

Tyr Asn Ala Ser Phe 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 Leu Ala Leu Ser Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 104
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 104

 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 Tyr Ile Gly Thr Arg
 20 25 30

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

 Tyr Gln Ser Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ala Leu Val Pro Tyr
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 105
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 105

 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 Ser Ile Tyr Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Ala Ser Met Pro Ile
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 106

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 Asn Ile Gly His Met
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Ala Arg Ala Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 107

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 107

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 108

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 108

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Thr 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 109
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10 <400> 109

 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 Pro Ile Gly His Ser
 20 25 30

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

 Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 110
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 110

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly His Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 111

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 111

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Ile Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 112
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 112

```

    Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
    1                               10                               15

    Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
                                20                               25                               30

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

    Tyr Trp Gly Ser Trp 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
                                85                               90                               95

    Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
    100                               105
    
```

<210> 113
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 113

```

    Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
    
```

25

ES 2 730 727 T3

```

1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
                20                25                30

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

Tyr Trp Ala Ser Val Leu Leu His 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
                85                90                95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                100                105

```

<210> 114

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 114

```

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 Pro Ile Gly His Ser
                20                25                30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
                85                90                95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                100                105

```

<210> 115
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 115

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
 20 25 30

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

Tyr Trp Ser Ser Val Leu Ile 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 116
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 116

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 Pro Ile Gly His Ser
 20 25 30

25

ES 2 730 727 T3

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 117

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 117

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 118

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 118

ES 2 730 727 T3

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

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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

Ala Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 119

5 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 119

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

15

ES 2 730 727 T3

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 120

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 120

Asp Thr 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 Arg Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 121

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 121

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 122

5 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 122

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

15

ES 2 730 727 T3

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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 123

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 123

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 124

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 125

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 125

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe

85

90

95

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

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 126

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 127
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 127

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

25

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 128

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 128

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 129
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 129

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 130

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

25

ES 2 730 727 T3

35

40

45

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 131

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 131

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Arg Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 132

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 132

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Ser Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 133

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 133

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 134
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 134

 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 Pro Ile Gly His Ser
 20 25 30

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

 Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

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

 15 <210> 135
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 135

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 136

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 136

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Asn Lys Arg
100 105

<210> 137

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 137

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Arg
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 138

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 138

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 139

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 139

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 140
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 140

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Asp Leu Tyr Lys 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 141
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 141

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 Thr Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

25

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 142

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 142

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 Ser Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 143

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 143

```

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 Lys Pro Ile Ser His Ser
          20           25           30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
          85           90           95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
    
```

10 <210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 144

```

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 Ala Ile Asp His Ser
          20           25           30

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

20

ES 2 730 727 T3

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 145

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 145

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met Leu Gln Gly 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 146

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 146

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Thr
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Asp Leu Ile Arg 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 147

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 147

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 Pro Ile Gly His Ala
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 148
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 148

 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 Ala Ile Gly His Ser
 20 25 30

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

 Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

 Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 149
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 149

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Asp Leu Ser Tyr 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 150

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 150

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 Arg Ser Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 151
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 151

 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 Ser Thr Ile Gly His Ser
 20 25 30

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

 Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

 Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 152
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 152

 25 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 Pro Ile Gly His Ser

ES 2 730 727 T3

20

25

30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Met Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 153

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 153

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 Ser Arg Ile Gly Ser Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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 Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 154

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 Arg Ala Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Met Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10

<210> 155

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 155

20

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 Pro Ile Gly His Ser
20 25 30

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

ES 2 730 727 T3

Tyr Trp 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

Ala Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 156

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 156

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 Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 157

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 157

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 158

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 158

Asp Leu Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 159
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 159

 Asp Phe 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 Gly Gln Arg Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

 Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 160
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 160

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 161

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 161

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 Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

ES 2 730 727 T3

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

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

<210> 162

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 162

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Glu Ser Ile Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Asn 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 163

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 163

Asp Ile Gln Met Ile Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

ES 2 730 727 T3

Glu Arg Val Thr Ile Ile Cys Gln Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 164

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 164

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 Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 165
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 165

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 Gly Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Glu Thr Arg Ser Ala Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15

<210> 166
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 166

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 Arg Ile Gly Ser Asn
 20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 167

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 167

Asp Leu 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 Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Tyr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Arg Ser Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 168

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 168

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 169

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 169

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 Glu Ile Asp His Gly
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Arg 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 Val Val Ala Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 170
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 170

 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 Gly Leu Asn
 20 25 30

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

 Tyr Trp Ser Ser Met 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 Gly Arg Met Arg Pro Phe
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 171
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 171

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Ser 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 Arg Ala Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 172

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 172

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 Ser Ile Gly Lys Gly
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Met 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

ES 2 730 727 T3

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Glu Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 173

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 173

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 Pro Ile Gly Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 174

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 174

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

ES 2 730 727 T3

1	5	10	15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Gln Ser	20	25	30
Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	35	40	45
Tyr Trp Ala Ser Met 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
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Met Arg Arg Pro Phe	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	100	105	

<210> 175

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 175

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 Ser Ile Gly Lys Ser	20	25	30	
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile	35	40	45	
Tyr Trp Val Ser Leu 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 Ile Val Ser Arg Pro Phe	85	90	95	
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg	100	105		

<210> 176
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 176

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 Ala Ile Ser Asn Gly
 20 25 30

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

Tyr Trp Thr Ser Leu 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 Val Leu Arg Arg Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 177
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 177

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 Ala Asn Ser
 20 25 30

25

ES 2 730 727 T3

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

Tyr Trp Val Ser Ile 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 Thr Ile Ala Ala Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 178

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 178

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 Thr Ile Gly His Gly
20 25 30

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

Tyr Trp Ser Ser His 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 Thr Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 179

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 179

```

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 Tyr Ile Gly Asn Ala
          20           25           30

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

Tyr Arg Gly Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

Ser Gly Ser Arg 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 Thr Ala Leu Arg Pro Leu
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 180
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 180

```

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 Tyr Ile Gly Thr Ala
          20           25           30

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

20

ES 2 730 727 T3

Tyr Arg Arg Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 181

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 181

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 182

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 182

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 183

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 183

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 Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 184

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 184

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 Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Arg Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 185

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Arg Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 186

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 186

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr

ES 2 730 727 T3

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 187

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 187

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 Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Arg Ser His Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 188

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 188

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

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His 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 Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 189

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 189

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

Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His Leu Gln Gly 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 Leu
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 190
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 190

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 Gln Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
 20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Glu Arg
 100 105

<210> 191
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 191

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Leu Ile

25

ES 2 730 727 T3

35

40

45

Tyr Arg Gly Ser His 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 Leu Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 192

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 192

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 Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Gly Ser His 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 Gly Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 193

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 193

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Met 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 Gly Met Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 194

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 194

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 Arg Asp Ile Gly His Met
20 25 30

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

Trp Phe Gly Ser Val 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 Val Gln Gly Arg Leu Arg Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 195
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 195

 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 Arg Ser Ile Gly His Gln
 20 25 30

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

 Ala Trp Ser Ser Val 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 Arg Gln Asp Leu Ser Leu Pro Phe
 85 90 95

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 196
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 196

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Ala Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 197

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 197

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 Arg Asp Ile Ala Leu Asp
20 25 30

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

Lys Gly Trp Ser Gly 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
100 105

<210> 198

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 198

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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
100 105

15

<210> 199

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 199

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
100 105

<210> 200

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 200

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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Ile 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 Ala Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 201
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 201

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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Ile 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 Ala Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 202
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 202

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Ile Leu Gln Arg 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 Ala Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 203

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 203

Asp Ile Leu 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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Ile Leu Gln Arg 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 Ala Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 204
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 204

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Arg
20 25 30

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

Tyr Gln Ser Ser Leu 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ala Leu Val Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 205

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 Pro Ile Gly Ala Ser
20 25 30

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

25

ES 2 730 727 T3

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 206

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 206

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

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

Tyr His Ser Ser Gly 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 Thr Ala Leu Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 207

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 207

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Leu 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 Ala Leu Asn Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 208

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 208

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 Gly Leu Asn
20 25 30

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

Tyr Trp Ser Ser Met 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 Gly Arg Met Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 209

<211> 108

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 209

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 Ser Ile Gly Tyr Ser
 20 25 30

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

Tyr Trp Val 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 Thr Gln Arg Thr Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
 100 105

15 <210> 210

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 210

25

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Ala
20 25 30

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

Tyr Arg Ala 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 Leu Ala Ile Arg Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
100 105

<210> 211

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 211

ES 2 730 727 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Gly Ala
          20           25           30

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

Tyr Arg Ala Ser Arg 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 Val Ala Leu Val Pro Tyr
          85           90           95

      Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
          100           105

```

<210> 212

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 212

```

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 Arg Ile Gly Ser Asn
          20           25           30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Thr Arg Ser Ala Pro Phe
          85           90           95

      Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
          100           105

```

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

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 213

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 Pro Ile Gly Ser Val

20

25

30

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

Tyr Phe Ser Ser Ile 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 Ala Leu Arg Ser Pro Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
 100 105

15

<210> 214
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 214

ES 2 730 727 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Ala Ser
          20           25           30

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

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Leu Arg Thr Pro Phe
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
          100          105

```

<210> 215

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 215

```

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
          20           25           30

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

Tyr His Ser Ser Gly 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 Thr Ala Leu Arg Pro Phe
          85           90           95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
          100          105

```

<210> 216
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 216

```

    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 Gly Leu Asn
              20              25              30

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

    Tyr Trp Ser Ser Met 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 Gly Arg Met Arg Pro Phe
              85              90              95

    Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
              100              105
    
```

15

<210> 217
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 217

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
100 105

<210> 218

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 218

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 Tyr Ile Gly Thr Arg
20 25 30

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

Tyr Gln Ser Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg 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 Thr Ala Leu Val Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Cys
100 105

15

<210> 219
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 219

```

    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 Ser Ile Gly Tyr Ser
                20               25               30

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

    Tyr Trp Val 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 Thr Gln Arg Thr Pro Phe
                85               90               95

    Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
                100               105
    
```

15

<210> 220
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 220

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 Pro Ile Gly Ser Val
20 25 30

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 221

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 221

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 Tyr Ile Gly Thr Arg
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ser Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg 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 Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Ala Leu Val Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5

10

15

<210> 222
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 222

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 Pro Ile Gly Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Gly Ser Leu 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 223
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 223

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Thr Ile Gly His Gly
20 25 30

Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ser Ser His 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 Thr Leu Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 224

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 224

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 Tyr Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Arg Ser His 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 Ile Ala Leu Thr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 225
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 225

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	His	Ile	Asn	Ala	Ser
			20					25					30		
Leu	Gly	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Asp	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Trp	Ala	Ser	Gln	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	Met	Val	Arg	Thr	Pro	Phe
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
							100						105		

<210> 226
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 226

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln His Ile Asn Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Gln 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 Met Val Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 227

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 227

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Ala Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 228
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 228

 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 Ser Ile Tyr Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 229
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 20 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 229

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 230

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 230

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 231
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 231

 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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 232
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 232

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 233

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 233

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 Arg Thr Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 234

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 234

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 Lys Pro Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 235

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 235

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

ES 2 730 727 T3

```

1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ala Ile Trp Pro Phe
      20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
      85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100           105

```

<210> 236

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 236

```

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
      20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Gln 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
      85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100           105

```

<210> 237
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 237

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Glu 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 238
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 238

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

25

ES 2 730 727 T3

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

Tyr Phe Ser Ser Arg Leu Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 239

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 239

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Tyr Leu Arg Glu 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 240

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 240

```

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
          20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 241
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 241

```

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
          20           25           30

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

20

ES 2 730 727 T3

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 242

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 242

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 Gln Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 243

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 243

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Ala Ser Arg Leu Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 244

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 244

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Tyr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 245

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 245

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Lys Leu Thr Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 246

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 246

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 247

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 247

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 Arg Asn Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 248
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 248

```

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
          20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 249
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 249

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

```

25

ES 2 730 727 T3

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Ala Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 250

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 250

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Ser Ser Met Leu Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 251
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 251

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 252
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 252

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

25

ES 2 730 727 T3

35

40

45

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Tyr 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 253

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 253

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Gln 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5

10

15

<210> 254
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 254

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15

<210> 255
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 255

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Gln Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 256

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 256

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Met Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 257
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 257

 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 Ser Ile Tyr Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 258
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 258

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5 <210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 259

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Tyr 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 260
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 260

```

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
                20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Gln 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
    
```

<210> 261
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 261

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 262

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 262

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 263
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10
 <400> 263

 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 Ser Ile Tyr Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105
 15
 <210> 264
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 25
 <400> 264

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 265

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 265

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Ala Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

ES 2 730 727 T3

<210> 266
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 266

 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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

 Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Ser Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 267
 <211> 108
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 25 <400> 267

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 268

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 268

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ser Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 269
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 269

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	Arg	Pro	Ile	Trp	Pro	Phe
			20					25					30		
Leu	Glu	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Phe	Thr	Ser	Arg	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	Asn	Val	Gln	Met	Pro	Ala
				85					90					95	
Thr	Phe	Ser	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Arg				
			100					105							

<210> 270
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 270

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 271

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 271

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 Ser Ile Tyr Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg 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 Asn Val Thr Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 272

<211> 120

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 272

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15 <210> 273

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

20 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 273

25

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Ser	Ala	
			20					25					30			
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
			85						90					95		
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	
			100					105					110			
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser									
		115					120									

<210> 274

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 274

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Trp Met Thr Leu Pro Ile Thr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 275

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 275

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Leu Tyr
 20 25 30

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

Ser Ser Ile Met Ser Asn Gly Ile Arg Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 276

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 276

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 277

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 277

```

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

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

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

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

Ala Glu Tyr Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100          105          110

Thr Val Ser Ser
            115
  
```

10 <210> 278
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 278

```

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

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

20

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Glu Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 279

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 279

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

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

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

Ala Glu Tyr Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

5

10

15

<210> 280
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 280

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

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

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

Ala Glu Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 281
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 281

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

ES 2 730 727 T3

```

1              5              10              15

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

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

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

Ala Lys Ser Thr Leu Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100              105              110

Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 282

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 282

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala His Tyr
      20              25              30

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

Ser Trp Ile Pro Ala Asp Gly Leu Arg Thr 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

```

ES 2 730 727 T3

Ala Lys Tyr Glu Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 283

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 283

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Trp Met Thr Leu Pro Ile Thr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 284

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 284

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr
 20 25 30
 Thr Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Asn Ser Ser Gly Thr Leu Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Ser Ser Tyr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 285

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 285

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Trp Phe Tyr
 20 25 30
 Asp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Ala Lys Asp Gly Gln Leu Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 286

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Leu Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Met Trp Ser Leu Asn Leu Gly Phe His Ala Ala Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 287
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 287

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Pro	Leu	Tyr	
			20					25					30			
Glu	Met	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
		35					40					45				
Ser	Ser	Ile	Met	Ser	Asn	Gly	Ile	Arg	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Lys	Arg	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Val	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	
			100					105					110			
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120									

<210> 288
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 288

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Leu Tyr

ES 2 730 727 T3

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

<210> 289

$\langle 211 \rangle$ 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 289

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

ES 2 730 727 T3

<210> 290
 <211> 121
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido 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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Ser
 20 25 30

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

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

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

 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 291
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 291

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Thr Ala
 20 25 30
 Glu Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Met Ser Asn Gly Ile Arg Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Arg Glu Ser Ser Ser Ser Arg Thr Val Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 292

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 292

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Gly Tyr
 20 25 30
 Thr Met Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Thr Pro Leu Gly Ala Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 730 727 T3

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Lys Asp Ile Arg Tyr Thr Gly Thr Tyr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 293

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 293

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ala Val Asp Gly Leu Ala Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 294

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 294

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20           25           30

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

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

Ala Lys Pro Asp Arg Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100          105          110

Thr Val Ser Ser
          115
  
```

10 <210> 295
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 295

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Ser Tyr
 20 25 30
 His Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Asp Ala His Gly Phe Thr Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Arg Gly Gly Pro Leu Ser Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 296

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 296

ES 2 730 727 T3

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

<210> 297

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 297

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Asp Asp Thr Gly Thr Gln Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 298
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 298

 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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Phe 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 Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 15
 <210> 299
 <211> 120
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 25 <400> 299

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Ser	Ala	20	25	30	
Asn	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

- 5 <210> 300
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
- <400> 300

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Arg Trp
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 301

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 301

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg His
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 302

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 302

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Lys	Ala	20	25	30	
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

<210> 303

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 303

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Val	Arg	Gln
			20					25					30		
Asn	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 304
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```
<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 304
```

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe 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 Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 305

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 305

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Leu His
20 25 30

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 306

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 306

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ala Ser
20 25 30

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

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

ES 2 730 727 T3

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 307

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 307

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Ser Ser
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 308

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 308

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Lys Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 309

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 309

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Thr Ser
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 730 727 T3

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	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 310

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 310

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ala	Ser	Ala
			20					25					30		
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 311

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 311

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Asp Lys
          20           25           30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
          50           55           60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

10 <210> 312
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20 <400> 312

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Lys	Asp	Lys	20	25	30	
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

<210> 313

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 313

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Asp Lys
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 314

 $\langle 211 \rangle$ 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 314

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Asp Lys
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 315

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 315

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

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 316

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 316

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Lys Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 317
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 317

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gln His Ser
          20           25           30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115           120

```

<210> 318
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 318

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Glu Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 319

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 319

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Arg Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 320

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 320

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Ser
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 321

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 321

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Lys Ser
          20           25           30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

10

<210> 322
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 322

20

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Leu Ser
          20           25           30
    
```

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 323

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 323

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Arg	Ser
			20					25					30		
Asn	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
				100					105					110	
	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
			115					120							

5	<210> 324 <211> 120 <212> PRT <213> Secuencia artificial
10	<220> <221> fuente <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético" <400> 324

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ala	Arg	Ser	20	25	30	
Asn	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

<210> 325

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 325

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gln Arg Ser
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 326

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 326

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 327

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 327

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser His Asn
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 328

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 328

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Leu Gln
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 329

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 329

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Ser Ala
20 25 30

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

ES 2 730 727 T3

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 330

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 330

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn His Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Tyr 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 Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

120

<210> 331
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 331

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe His Arg Ala
          20          25          30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Ser Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 332
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 332

```

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

```

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 333

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 333

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 334
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10 <400> 334

 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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30

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

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

 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 335
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 20 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 335

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Ala Leu Gly Val Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Ser Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 336

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 336

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Ala Ser Gly Arg Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 337

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 337

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Ala Gly Pro Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asp 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 Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 338

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 338

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
          20           25           30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
  
```

10 <210> 339
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 339

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
          20           25           30
  
```

20

ES 2 730 727 T3

```

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Lys Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                        85                                90                                95

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Arg
                100                                105                                110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
   115                                120

```

<210> 340

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 340

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
                20                                25                                30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
   50                                55                                60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
                100                                105                                110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
   115                                120

```

ES 2 730 727 T3

<210> 341
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10 <400> 341

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

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

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

 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 342
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 342

 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 25

ES 2 730 727 T3

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

<210> 343
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```
<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 343
```

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Ser	Ala
			20					25					30		
Asn	Met	Ser	Trp	Gly	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	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

ES 2 730 727 T3

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 344

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 344

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ser Ser Gly Pro Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 345

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 345

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 346

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 346

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 347

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 347

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Asp Gln Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Ser 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 Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 348
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 348

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15

<210> 349
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 349

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala

25

ES 2 730 727 T3

	20		25		30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35		40		45
Ser Trp Ile Glu Asp Ile Gly Val Gln Thr Phe 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
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85		90		95
Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln	100		105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115		120		

<210> 350

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 350

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala	20		25		30		
Asn Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val	35		40		45		
Ser Trp Ile Glu Ala Thr Gly Gly Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys	85		90		95		
Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln	100		105		110		
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser	115		120				

<210> 351
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 351

 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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30

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

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

 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 352
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 352

 25

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Ser Ser Gly Tyr Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 353

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 353

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Asp Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Ser Gly Ile Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 730 727 T3

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 354

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 354

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 355

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 355

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ser Arg Gly Pro Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 356

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 356

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Ala Ile Gly Val Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 357

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 357

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 358

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 358

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ser His Gly Gly Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 359

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 359

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

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 360

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 360

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Asn Gly Pro Gln Thr Phe 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

ES 2 730 727 T3

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 361

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 361

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 362

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 362

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Tyr	Lys	Ala	20	25	30	
Asn	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

- 5 <210> 363
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
- <400> 363

ES 2 730 727 T3

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

<210> 364

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 364

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Lys	Ser
			20					25					30		
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Ser	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 365

$\langle 211 \rangle$ 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

```
10      <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
```

<400> 365

ES 2 730 727 T3

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

<210> 366

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 366

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

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 367

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 367

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

ES 2 730 727 T3

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 368

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 368

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 369

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 369

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Lys Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Ala Ser Gly Val Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 370

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 370

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Asp Lys
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Asp Thr Gly Thr Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 730 727 T3

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	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 371

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 371

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Arg	Ala
			20					25					30		
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 372

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 372

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20          25          30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100         105         110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115         120
  
```

10 <210> 373
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 373

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro His Ser
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 374

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 374

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Ser	Ala	20	25	30							
Asn	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45							
Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Ile	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95							
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110							
																Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120

<210> 375

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 375

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 376

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 376

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

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 377

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 377

ES 2 730 727 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Trp	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	Asp	Ser	Ala	20	25	30	
Asn	Met	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Asp	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

<210> 378

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 378

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 379

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 379

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 380

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 380

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Ser Tyr
20 25 30

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

Ser Thr Ile Ala Asp Thr Gly Gly Leu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Val Ala Tyr Val Leu Asp Asp Gln Pro Ala Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 381

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 381

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Val
20 25 30

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 382

<211> 123

<212> PRT

ES 2 730 727 T3

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 382

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Asp	Tyr	20	25	30	
Ser	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Ser	Ile	Arg	Pro	Ser	Gly	Leu	Ser	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Gln	Arg	Ala	Arg	Arg	Tyr	Gln	Asp	Arg	Pro	Arg	Phe	Asp	Tyr	100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120							

10

<210> 383
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 383

20

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	Ala	Ala	Ala	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	His	Thr	20	25	30	

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 384

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 384

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 Ala Asp Ser Gly Leu Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Tyr Leu Ser Ala Pro Val Leu Met Ala Tyr Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

ES 2 730 727 T3

<210> 385
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 385

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Pro Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Lys Phe Arg Lys Ser Ser Val Leu Arg Ser Met Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 386
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 386

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
 20 25 30
 Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Gly Gly Leu Gly Lys Thr Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Glu Ser Asn Met Tyr Arg Ser Ile Lys Tyr Pro Phe Ala Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 387

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 387

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Gly His Val His Ser Pro Pro Arg Gly Pro Phe Leu Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 388

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 388

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr
 20 25 30
 Ser Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Met Pro Ser Gly Gln Arg Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Asn Gln Ser His Gln Arg Arg Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 389

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 389

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
 20 25 30
 Ser Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser His Ile Ser Arg Asp Gly Glu Phe Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Asn Ala Asp Leu Gly Trp Val Gln Pro His Leu Phe Val
 100 105 110
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 390

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 390

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Trp Arg Tyr
 20 25 30
 Asn Met Gly Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Ala Lys Trp Ile Gly Leu Met Ser Leu His Pro Ala Asp Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 391

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 391

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Thr Glu
20 25 30

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

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

Ala Lys Gly Arg His Ser Asp Val Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 392
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 392

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Arg
 20 25 30

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

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

Ala Lys Cys Met Thr Val Gly Pro Gly Asn Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 393
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 393

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr
 20 25 30
 Lys Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Gly Pro Gly Gly Leu Asp Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Trp Met Thr Leu Pro Ile Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 394

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 394

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ala Ile Ser Trp Met Thr Leu Pro Ile Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 395

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 395

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Asp Asp Thr Gly Thr Gln Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 396

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 396

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Trp Met Thr Leu Pro Ile Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Cys
115 120

<210> 397

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 397

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 His Ile Asn Ala Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Gln Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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 Met Val Arg Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 398

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 398

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Tyr Lys Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 399

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 730 727 T3

<400> 399

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 Ala Ala Ser Gly Phe Arg Ile Ser Asp Glu
20 25 30

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

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

Ala Ser Ala Leu Glu Pro Leu Ser Glu Pro Leu Gly Phe Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 400
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 400

15
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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

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

ES 2 730 727 T3

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 Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Asn
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 401

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 401

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

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

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

Ala Glu Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 402

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 402

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Pro	Ala	Tyr	20	25	30	
Ser	Met	Ile	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Thr	Ile	Ser	Pro	Leu	Gly	Tyr	Ser	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Glu	Gln	Thr	Ala	Tyr	Leu	Asn	Arg	Ala	Thr	Glu	His	Phe	Asp	Tyr	100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120							

10 <210> 403
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 403

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ala Tyr
 20 25 30
 Ser Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Thr Ile Thr Pro Gln Gly Asp Arg Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Gln Ala Gly Trp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 404

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 404

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Val Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Asp Asp Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 405

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 405

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ala Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ala Glu Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 406

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 406

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

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Glu Tyr Gly Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 407

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 407

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr His Tyr
20 25 30

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

Ser His Ile Thr Pro Asp Gly Leu Ile Thr 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

ES 2 730 727 T3

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

Ala Lys Gly Arg Leu Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 408

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 408

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 409

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 730 727 T3

<400> 409

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Ala Tyr
20           25           30

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

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

Ala Lys Ile Asp Thr Leu Ile Ser Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100          105          110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

- 5 <210> 410
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <400> 410

ES 2 730 727 T3

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

<210> 411

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 411

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Ser Tyr
 20 25 30
 Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Ser Ala Asp Gly Thr Phe Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Ser Ser Phe Asp Lys Tyr Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 412

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 412

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Arg Gly Pro Thr Ser Ser Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 413

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 413

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Thr Thr Pro Val Leu Leu Pro Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 414

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 414

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr
20 25 30

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

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

ES 2 730 727 T3

Ala Lys Met Thr Asn Met Ala Tyr Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 415

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 415

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Leu Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Val Ser Asn Ala Val Asn Met Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 416

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 416

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Lys Tyr
 20 25 30

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

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

Ala Lys Arg His Arg Pro Ser Thr Gln Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 417

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 417

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Asp Tyr
 20 25 30

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

Ser Trp Ile Asp Lys Gly Gly Ile Ile Thr 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

ES 2 730 727 T3

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	Met	Phe	Pro	Lys	Phe	Arg	Pro	Ala	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 418

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 418

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Glu	Asp	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	His	Ile	Asn	Arg	Ser	Gly	Leu	Val	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Val	Leu	Asn	Ala	Pro	Asn	Phe	Lys	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 419

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 419

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Arg Tyr
          20           25           30

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

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

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

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
  
```

10 <210> 420
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 420

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Leu Gly Pro Ser Arg Met Leu Asn Glu Pro Leu Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 421

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 421

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Pro Ala Tyr
20 25 30

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

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

Ala Glu Gln Thr Ala Tyr Leu Asn Arg Ala Thr Glu His Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 422

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 422

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Leu Lys Ser Gly Met Gln Thr Arg Leu Asn Ser Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 423

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 423

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

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Met Trp Ser Leu Asn Leu Gly Phe His Ala Ala Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 424

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 424

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Gln Tyr
 20 25 30
 Gly Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Ser Pro Ser Gly Asn Tyr Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Gly Asn Gly Ser Leu Pro Pro Arg Gly Ser Ile Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 425

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 425

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
 20 25 30
 Asn Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Gly Ile Thr Lys Gly Gly Arg Val Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Leu Gly Pro Ser Arg Met Leu Asn Glu Pro Leu Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 426

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 426

ES 2 730 727 T3

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Thr Tyr
          20          25          30

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

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

Ala Lys Ile Arg Ser Leu Asn Arg Trp Ala Glu Pro Val Phe Asp Tyr
          100          105          110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 427

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 427

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
          20          25          30

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

Ser Gln Ile Ser Pro Ala Gly Ser Phe Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60

```


ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Asp Ser Lys Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 428

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 428

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Lys Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Ser Ser Tyr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 429

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 429

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Met Tyr
20           25           30

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115
  
```

10 <210> 430
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 430

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20           25           30
  
```

20

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys His Ser Leu Thr Thr Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 431

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 431

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Thr Asn Ala Tyr Glu Ser Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 432
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 432

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ala	Arg	Tyr	20	25	30	
Thr	Met	Val	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Ala	Ile	His	Phe	Asp	Gly	Arg	Thr	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Asn	Glu	Trp	Ala	Ser	Leu	Lys	His	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120										

15

<210> 433
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 433

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Gln Thr His Gly Leu Thr Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 434

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 434

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Val Cys Gly Ala Thr Tyr Cys Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 435

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 435

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Lys	Tyr
			20					25					30		
Val	Met	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ile	Ile	Asp	Ser	Leu	Gly	Ser	Thr	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Lys	Gly	Gly	Leu	Leu	Val	His	Tyr	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 436

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 436

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Glu	Val	Tyr	20	25	30	
Gly	Met	Ser	Trp	Ala	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Leu	Ile	Asp	Ala	Gly	Gly	Arg	Asn	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Thr	Thr	Arg	Ala	Tyr	Ser	Asp	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	100	105	110	
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120									

<210> 437

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 437

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Glu	Asn	Tyr	20	25	30	
Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	

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

Ala Lys Ser Asp Asn Leu Asn Met Asn Val Asp Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 438

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 438

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Lys Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Cys Leu Asn Asp Ser Cys Asn Val His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

ES 2 730 727 T3

115

120

<210> 439

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 439

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Thr Gln Arg Met Val Asn Pro Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

15

<210> 440

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25

<400> 440

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

ES 2 730 727 T3

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

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

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

Ala Lys Ser Pro Met Val Phe Ala Leu Asp Gly Arg Ser Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 441

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 441

ES 2 730 727 T3

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	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Glu	Tyr	20	25	30	
Ser	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Ser	Ile	Thr	Pro	Val	Gly	Val	Phe	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Gly	Arg	Pro	Gly	Pro	His	Gly	Trp	Ser	Phe	Arg	Phe	Asp	Tyr	100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120							

<210> 442

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 442

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Gly	Gln	Tyr	20	25	30	
Met	Met	Gly	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Thr	Ile	Asp	Lys	Ser	Gly	Tyr	Ser	Thr	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Lys	Ser	Gly	Ile	Asp	Ser	Arg	Gly	Leu	Met	Thr	Lys	Phe	Asp	Tyr	100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	115	120							

<210> 443

<211> 123

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 443

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala Arg Tyr
 20 25 30
 Arg Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Leu Ser Asp Gly Ala Val Thr 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys Pro Gly Gly Asn Ala Trp Ser Thr Arg Val Thr Phe Asp Tyr
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 444

<211> 124

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 444

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Met Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ser Ile Ser Gln Tyr Gly Leu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys Gly Ser Met Arg Arg Val Phe Ser Ser Ser Asp Thr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 445

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 445

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 446

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 446

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
          20           25           30

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

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

Ala Lys His Met Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
          100          105          110

Thr Val Ser Ser
          115
  
```

10 <210> 447
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 447

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Glu Tyr
          20           25           30
  
```

20

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

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

Ala Lys His Gln Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 448

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 448

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys His Thr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

5

10

15

ES 2 730 727 T3

<210> 449
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 449

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

<210> 450
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 450

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly

25

ES 2 730 727 T3

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

<210> 451
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```
<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 451
```

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	Gln	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Ser	Thr	Asp	Gly	Met	Val	Thr	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

ES 2 730 727 T3

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

Ala Lys Leu Gly Val Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 452

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 452

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Gln Lys Gly Asp Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 453

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 730 727 T3

<400> 453

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ile Leu Tyr
          20           25           30

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

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

Ala Lys Gly Pro His Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
          100          105          110

Val Thr Val Ser Ser
          115

```

- 5 <210> 454
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <400> 454

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Tyr
          20           25           30

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

```

ES 2 730 727 T3

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

Ala Lys Gln Leu Gly Glu Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 455

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 455

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 Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Leu 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 456

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 456

```

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 Ser Ile Ser His Ser
          20          25          30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Gly Met Thr Thr Pro Phe
          85          90          95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 457
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 457

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Thr
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Leu 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 Leu Ala Leu Arg Pro Met
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 458

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 458

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Gly
20 25 30

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

Tyr Arg Ala Ser Ile 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 Thr Thr Leu Gln Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 459

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 459

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser His Ser
20 25 30

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

Tyr Trp Ala Ser Leu 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 Gly Met Thr Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 460

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 460

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 Asn Ile Gly Asp Arg
20 25 30

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

Tyr Arg Ile Ser Arg 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

ES 2 730 727 T3

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 461

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 461

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Ser Arg Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 462

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 462

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys His Met Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 463

<211> 116

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 463

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

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

Ser Arg Ile Asn Gly Val Gly Asn Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Lys His Gln Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 464

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 464

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys His Thr Ser Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 465

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 465

```

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

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

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

Ala Lys His Asp Thr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100          105          110

Thr Val Ser Ser
            115
  
```

10 <210> 466
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 466

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
                20           25           30
  
```

20

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

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

Ala Lys Pro Asp Arg Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 467

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 467

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Leu Gly Val Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

5

10

15

ES 2 730 727 T3

<210> 468
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 468

```

    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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
              20              25              30

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

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

    Ala Lys Gln Lys Gly Asp Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
              100              105              110

    Val Thr Val Ser Ser
              115
  
```

15

<210> 469
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 469

25

```

    Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
  
```


ES 2 730 727 T3

```

1              5              10              15

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

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

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

Ala Lys Gly Pro His Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
      100              105              110

Val Thr Val Ser Ser
      115

```

<210> 470

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 470

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Lys Tyr
      20              25              30

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

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

Ala Lys Gln Leu Gly Glu Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 471

<211> 123

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (33)..(33)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 471

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Phe Thr Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys Pro Ser Asp Val Lys Val Ser Pro Leu Pro Ser Phe Asp Tyr
100 105 110

Trp Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 472

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 472

```

Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1          5          10          15

Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe Leu
          20          25          30

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

Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
          50          55          60

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

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala Thr
          85          90          95

Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 473
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 473

```

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
          20          25          30

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

20

ES 2 730 727 T3

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Tyr 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 474

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 474

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Gln 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 475

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 730 727 T3

<400> 475

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Arg 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5 <210> 476
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 476

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 477

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 477

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 478

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 478

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Ala 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 Asn Val Gln Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 479

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 479

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Tyr 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Gln Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 480

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 480

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg Gln 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 Asn Val Gln Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 481

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 481

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Arg 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 Asn Val Gln Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 482

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 482

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Gln Met Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 483
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 483

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Gln Met Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 484
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 484

Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe Leu Glu
 1 5 10

<210> 485
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 485

Phe Thr Ser Arg Leu Gln Ser
1 5

5 <210> 486
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 486

15 Leu Gln Asn Val Ser Met Pro Ala Thr
1 5

<210> 487
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
25 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 487

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Ser Ala Leu Ser
1 5 10

30 <210> 488
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

40 <400> 488

Arg Ala Ser Asn Leu Gln Ser
1 5

45 <210> 489
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
50 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 489

Gln Gln Leu Ala Ile Arg Pro Phe Thr
1 5

55 <210> 490

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

5 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 490

10 Arg Ala Ser Arg Asp Ile Ala Leu Asp Leu Leu
 1 5 10

<210> 491
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 491

25 Gly Trp Ser Gly Leu Gln Ser
 1 5

<210> 492
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

35 <400> 492

Ala Gln Gly Trp Gly Arg Pro Val Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 1 5 10 15

Glu Ile Lys Arg
 20

<210> 493
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 493

50 Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly His Ser Leu Ala
 1 5 10

<210> 494
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

5 <400> 494

Trp Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

10 <210> 495
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 495

20 Gln Gln Met Leu Arg Thr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 496
 <211> 11
 <212> PRT
 25 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 496

Arg Ala Ser Gln Arg Ile Gly Ser Asn Leu Ala
 1 5 10

35 <210> 497
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 497

45 Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser
 1 5

<210> 498
 <211> 9
 50 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 55 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 498

ES 2 730 727 T3

Gln Gln Thr Arg Ser Ala Pro Phe Thr
1 5

5 <210> 499
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 499

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly His Ser Leu Val
1 5 10

15 <210> 500
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

25 <400> 500

Trp Ala Ser Leu Leu Gln Ser
1 5

30 <210> 501
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 501

Gln Gln Ser Arg Ala Ala Pro Phe Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
1 5 10 15

Glu Ile Lys Arg
20

40 <210> 502
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

50 <400> 502

Arg Ala Ser Gln Tyr Ile Gly Thr Ala Leu Asn
1 5 10

<210> 503
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 10
 <400> 503

 Arg Arg Ser His Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 504
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 20
 <400> 504

 Gln Gln Ile Ala Leu Thr Pro Tyr Thr
 1 5
 25
 <210> 505
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 35
 <400> 505

 Arg Ala Ser Gln Pro Ile Gly Ser Val Leu Ala
 1 5 10
 40
 <210> 506
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 45
 <400> 506

 Phe Ser Ser Ile Leu Gln Ser
 1 5
 50
 <210> 507
 <211> 9
 <212> PRT
 55 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente

ES 2 730 727 T3

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 507

	Gln	Gln	Ala	Leu	Arg	Ser	Pro	Phe	Thr
5	1				5				

<210> 508

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

15 <400> 508

Arg	Ala	Ser	Gln	Tyr	Ile	Gly	Thr	Ser	Leu	Ala
1				5					10	

<210> 509

20 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 509

	His	Ser	Ser	Gly	Leu	Gln	Ser
30	1				5		

<210> 510

<211> 9

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

40 <400> 510

Gln	Gln	Thr	Ala	Leu	Arg	Pro	Phe	Thr
1				5				

45 <210> 511

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50 <220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 511

Arg	Ala	Ser	Gln	His	Ile	Asn	Ala	Ser	Leu	Gly
1				5					10	

<210> 512
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 10 <400> 512

 Trp Ala Ser Gln Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 513
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 20
 <400> 513

 Gln Gln Met Val Arg Thr Pro Phe Thr
 1 5
 25
 <210> 514
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 35
 <400> 514

 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Pro Phe Leu Glu
 1 5 10
 40
 <210> 515
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 515
 50
 Phe Thr Ser Arg Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 516
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 55
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 60

<400> 516

Gln	Gln	Asn	Ala	Thr	Asn	Pro	Ala	Thr
1				5				

5

<210> 517

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 517

15

Ser	Ala	Asn	Met	Ser
1				5

<210> 518

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

25

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 518

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

Gly

30

<210> 519

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 519

40

Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

<210> 520

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

45

<220>

<221> fuente

50

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 520

ES 2 730 727 T3

Ser Ala Asn Met Ser
1 5

5 <210> 521
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 521

Trp Ile Glu Ala Ser Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

15 Gly
<210> 522
<211> 11
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
25 <400> 522

Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

30 <210> 523
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
35 <221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 523

Thr Tyr Lys Met Val
1 5

40 <210> 524
<211> 17
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
50 <400> 524

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

Gly

5 <210> 525
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
<400> 525

Ser Trp Met Thr Leu Pro Ile Thr Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

15 <210> 526
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 526

Leu Tyr Glu Met Ala
1 5

30 <210> 527
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
35 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 527

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

Gly

40 <210> 528
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

50 <400> 528

ES 2 730 727 T3

	Arg	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Val	Phe	Asp	Tyr
	1				5					10		

5 <210> 529
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 529

	Ser	Ala	Asn	Met	Thr
	1				5

15 <210> 530
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

25 <400> 530

Trp	Ile	Asp	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

30 <210> 531
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 531

Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr
1				5					10	

40 <210> 532
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

50 <400> 532

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Asn Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 533

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 533

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

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

<210> 534
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 534

 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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Thr Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15 <210> 535
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 535

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 536

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 536

Asp Ile Cys 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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 537

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 537

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 538

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 538

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Cys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 539

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 539

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Cys Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 540

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 540

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 541

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 541

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

ES 2 730 727 T3

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 542

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 542

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His Gly Val Pro Cys 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 543

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

5 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 543

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Cys Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10

<210> 544

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 544

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

ES 2 730 727 T3

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 545

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 545

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Cys Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 546

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 730 727 T3

<400> 546

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Arg His 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Cys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

- 5 <210> 547
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
- 15 <400> 547

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 548

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 548

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Phe Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 549

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 549

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Gln Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 550

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 550

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Val Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 551

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 551

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

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

<210> 552

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 552

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe

ES 2 730 727 T3

20

25

30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ile Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 553

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 553

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Thr Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5

10

15

<210> 554
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 554

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Met Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 555
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 555

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

25

ES 2 730 727 T3

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Asp Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 556

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 556

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Tyr Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 557

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

ES 2 730 727 T3

<400> 557

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Leu Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

5 <210> 558
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 558

15 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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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 Asn Thr Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 559

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 559

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Ala Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 560

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 560

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Ile Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 561

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 561

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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

ES 2 730 727 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 562

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 562

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Phe Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 563

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 563

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Met Gln Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 564

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 564

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Tyr Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

100

105

<210> 565
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 565

```

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
          20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Gln Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105

```

<210> 566
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 566

```

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
          20           25           30

```

ES 2 730 727 T3

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

Tyr Phe Thr Ser Glu Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 567

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 567

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Ile Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

<210> 568

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 568

```

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
          20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Thr Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 569
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 569

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 570

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 570

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 571

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 571

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Met Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 572
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 <400> 572

 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 Arg Trp Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

 Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

 15
 <210> 573
 <211> 108
 <212> PRT
 20 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 573

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Arg Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 574

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 574

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

ES 2 730 727 T3

```

1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Glu Ile Trp Pro Phe
      20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
      85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100           105

```

<210> 575

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 575

```

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 Arg Thr Ile Trp Pro Phe
      20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
      85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100           105

```

ES 2 730 727 T3

<210> 576
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 576

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 Arg Ser Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

15

<210> 577
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 577

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 Arg Ala Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

25

ES 2 730 727 T3

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 578

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 578

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 Arg Asp Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 579

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 579

```

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 Arg Phe Ile Trp Pro Phe
          20           25           30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
          85           90           95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
  
```

10 <210> 580
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 580

```

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 Arg Asn Ile Trp Pro Phe
          20           25           30

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

20

ES 2 730 727 T3

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 581

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 581

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 Arg Lys Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 582

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 582

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Tyr Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 583

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 583

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 Arg Pro Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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 Asn Ile Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Ser Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 584

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 584

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 Gly Ser Arg Thr Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 585

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 585

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Thr Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Thr Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 586

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 586

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 Arg Asn Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala

85

90

95

Thr Phe Thr Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 587
 <211> 108
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10
 <400> 587

 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 Arg Ser Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

 Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

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

 15 <210> 588
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

 25 <400> 588

 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

ES 2 730 727 T3

```

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Trp Pro Phe
      20                      25                      30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
      85                      90                      95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
      100                      105

```

<210> 589

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 589

```

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 Arg Asn Ile Trp Pro Phe
      20                      25                      30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
      85                      90                      95

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

```

<210> 590
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 590

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 Arg Asn Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
 85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 591
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 591

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 Arg Ser Ile Trp Pro Phe
 20 25 30

Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

25

ES 2 730 727 T3

35

40

45

Tyr Phe Thr Ser Thr Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

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

<210> 592

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 592

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 Arg Thr Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

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

<210> 593

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 593

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 Arg Ser Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 594

10 <211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 594

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Arg Ser Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Arg Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Thr Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 595

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 595

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 Arg Asn Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Thr Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

15

ES 2 730 727 T3

<210> 596
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 596

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 Arg Ser Ile Trp Pro Phe
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Thr Leu Ala Ala 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 Asn Val Ala Asn Pro Ala
85 90 95

Thr Phe Pro Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 597
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15

<220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 597

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

5 <210> 598
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 598

ES 2 730 727 T3

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

<210> 599

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 599

ES 2 730 727 T3

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

<210> 600

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 600

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe 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 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 601

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 601

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 602
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10

<400> 602

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 603
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 603

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala

25

ES 2 730 727 T3

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

<210> 604

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 604

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

<210> 605
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 10 <400> 605

 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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30

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

 Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

 Ala Arg Ser Pro Ala Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 606
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 606

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Trp Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 607

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 607

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Arg Ser Pro Glu Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 608

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 608

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Ser Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 609

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 609

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
          20           25           30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50           55           60

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

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

Ala Arg Ser Pro Gly Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120
  
```

10 <210> 610
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 610

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Lys Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 611

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 611

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Thr Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 612
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 612

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
          20           25           30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50           55           60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Ala Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
          100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115          120

```

<210> 613
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 613

```

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

```

ES 2 730 727 T3

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

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Glu Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 614

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 614

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

ES 2 730 727 T3

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Arg Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 615

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 615

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Phe Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 616

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 616

ES 2 730 727 T3

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

- 5 <210> 617
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
- <400> 617

ES 2 730 727 T3

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

<210> 618

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 618

ES 2 730 727 T3

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

<210> 619

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 619

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 620

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 620

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

ES 2 730 727 T3

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Phe Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 621

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 621

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

ES 2 730 727 T3

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Ser Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 622

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 622

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Met Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 623

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 623

ES 2 730 727 T3

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

<210> 624

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 624

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
 20 25 30
 Asn Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 730 727 T3

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	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	His	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 625

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 625

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Ser	Ala
			20					25					30		

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

Ser	Trp	Ile	Glu	Ala	Pro	Gly	Val	Gln	Thr	Phe	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				

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

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

Ala	Arg	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Ile	Gly	Gln
			100					105					110		

Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

<210> 626

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 730 727 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 626

```

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20           25           30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50           55           60

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

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

Ala Arg Ser Pro Leu Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100          105          110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120
  
```

10 <210> 627
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 627

ES 2 730 727 T3

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

<210> 628

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 628

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Tyr Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 629

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 629

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Gln Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 630

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 630

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

ES 2 730 727 T3

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

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Arg Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 631

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 631

ES 2 730 727 T3

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

<210> 632

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 632

ES 2 730 727 T3

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

<210> 633

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 633

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Met Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 634

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 634

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

ES 2 730 727 T3

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

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

Ala Arg Ser Pro Phe Gly Ala Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 635

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 635

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Ser Ala
20 25 30

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

Ser Trp Ile Glu Ala Pro Gly Val Gln Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Ser Pro Lys Gly Pro Leu Tyr Gly Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 636

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

5 <400> 636

	Arg	Ala	Ser	Arg	Pro	Ile	Trp	Pro	Phe	Leu	Glu
	1				5					10	

<210> 637
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 637

		Phe	Thr	Ser	Arg	Leu	Arg	His
		1				5		

<210> 638
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 638

	Leu	Gln	Asn	Val	Ala	Asn	Pro	Ala	Thr
	1				5				

<210> 639
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

40 <400> 639

	Met	Tyr	Pro	Pro	Pro	Tyr
	1				5	

<210> 640
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 640

ES 2 730 727 T3

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	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Met	Arg	Ala		
			20					25					30				
Asn	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Ser	Trp	Ile	Glu	Asp	Thr	Gly	Thr	Gln	Thr	Phe	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	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
			85						90					95			
Ala	Lys	Ser	Pro	Phe	Gly	Pro	Leu	Tyr	Gly	Phe	Asp	Tyr	Arg	Gly	Gln		
			100					105					110				
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
		115					120										

<210> 641
 <211> 98
 <212> PRT
 <213> *Homo sapiens*

 <400> 641

ES 2 730 727 T3

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

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

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

Ala Lys

<210> 642
<211> 287
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 642

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag totgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctcc 287

<210> 643
<211> 95
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 643

ES 2 730 727 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn 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

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 Tyr Ser Thr Pro
85 90 95

<210> 644

<211> 6

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

10 <223> /nota = "Descripción de la secuencia artificial: etiqueta sintética de 6xHis"

<400> 644

His His His His His His
1 5

15

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple que se une a CD28, que comprende la secuencia de CDR1 de SEQ ID NO: 636, la secuencia de CDR2 de SEQ ID NO: 637 y la secuencia de CDR3 de SEQ ID NO: 638.
2. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de la reivindicación 1, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 533, SEQ ID NO: 534, SEQ ID NO: 535, SEQ ID NO: 536, SEQ ID NO: 537, SEQ ID NO: 538, SEQ ID NO: 539, SEQ ID NO: 540, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 542, SEQ ID NO: 544, SEQ ID NO: 545 y SEQ ID NO: 546.
3. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el anticuerpo se une a un polietilenglicol (PEG) mediante una reacción de PEGilación.
4. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de la reivindicación 3, en donde el PEG es lineal.
5. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de la reivindicación 3, en donde el PEG está ramificado.
6. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de una cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el PEG es de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 kD.
7. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 543, en donde el PEG es un PEG lineal de 30 kD y en donde el polímero de PEG está unido al resto de cisteína D70C.
8. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de la reivindicación 3 o la reivindicación 5, que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 543, en donde el PEG es un PEG ramificado de 40 kD y en donde el polímero de PEG está unido al resto de cisteína D70C.
9. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de la reivindicación 3 o la reivindicación 5, que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 543, en donde el PEG es un PEG ramificado de 40 kD y en donde el polímero de PEG está unido al resto de cisteína D70C.
10. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el anticuerpo tiene al menos dos características seleccionadas entre el grupo que consiste en:
 - a) tiene una Kd de aproximadamente 50 nM a aproximadamente 1 pM para la unión a CD28,
 - b) tiene una semivida $t_{1/2}$ de aproximadamente 15 segundos a aproximadamente 12 horas y
 - c) tiene una semivida $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 336 horas.
11. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3 y FW4, en donde las secuencias de FW1, FW2, FW3 y FW4 difieren de las FW1, FW2, FW3 y FW4 de un anticuerpo humano en no más de 10 aminoácidos, preferentemente en donde
 - a) las secuencias de FW1, FW2, FW3 y FW4 son idénticas a las FW1, FW2, FW3 y FW4 de un anticuerpo humano, o
 - b) la secuencia de FW2 es idéntica a la FW2 de un anticuerpo humano.
12. Un ácido nucleico que codifica el anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
13. Un anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un método para tratar, aliviar o prevenir una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad relacionada con injertos, preferentemente, una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en un rechazo de aloinjertos, un rechazo a trasplante de xenoinjertos, enfermedad de injerto contra hospedador, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, diabetes, psoriasis, esclerodermia, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y nefritis por lupus.
14. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

15. El anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la enfermedad es lupus eritematoso sistémico.
- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo de dominio variable de inmunoglobulina simple de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, que comprende adicionalmente un agente inmunosupresor/inmunomodulador y/o anti-inflamatorio.

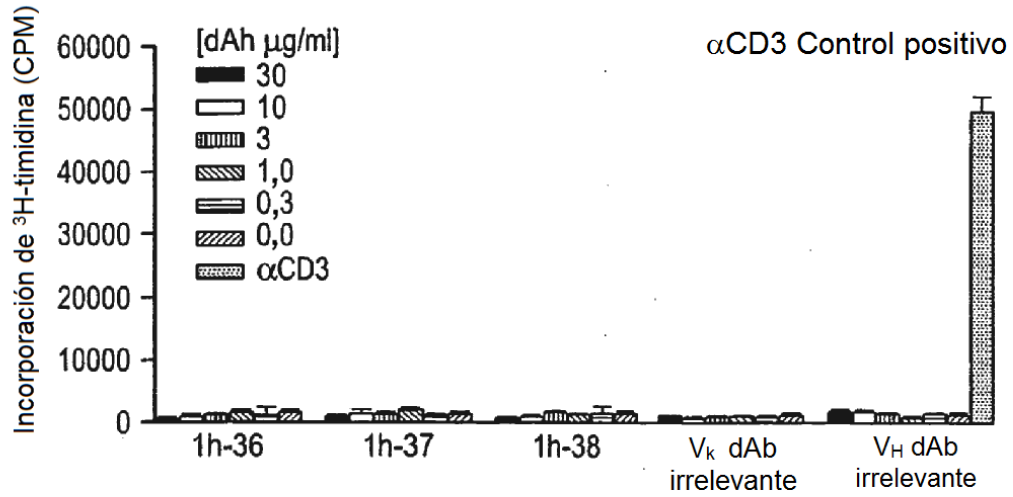


FIG. 1A

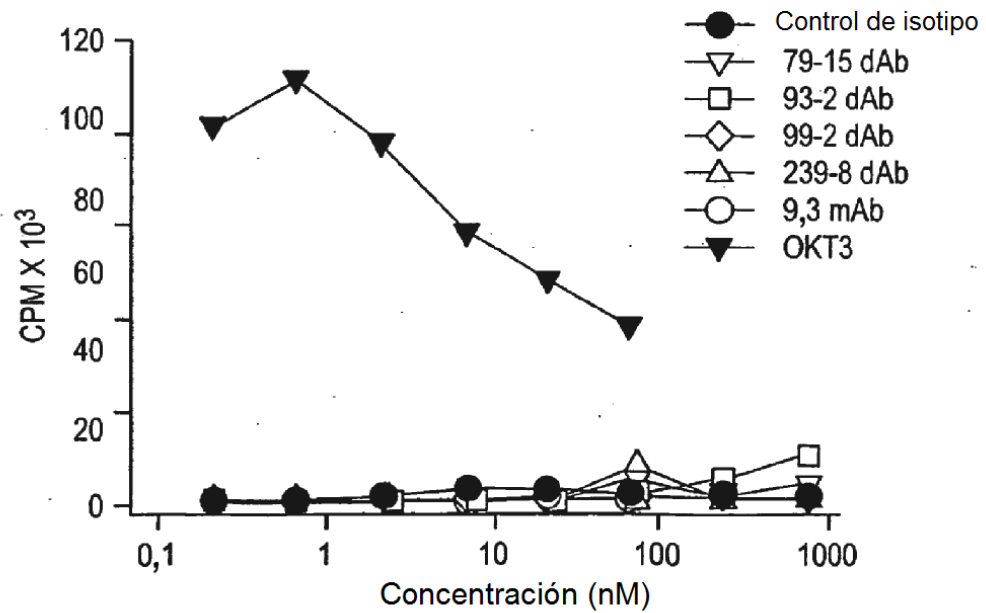


FIG. 1B

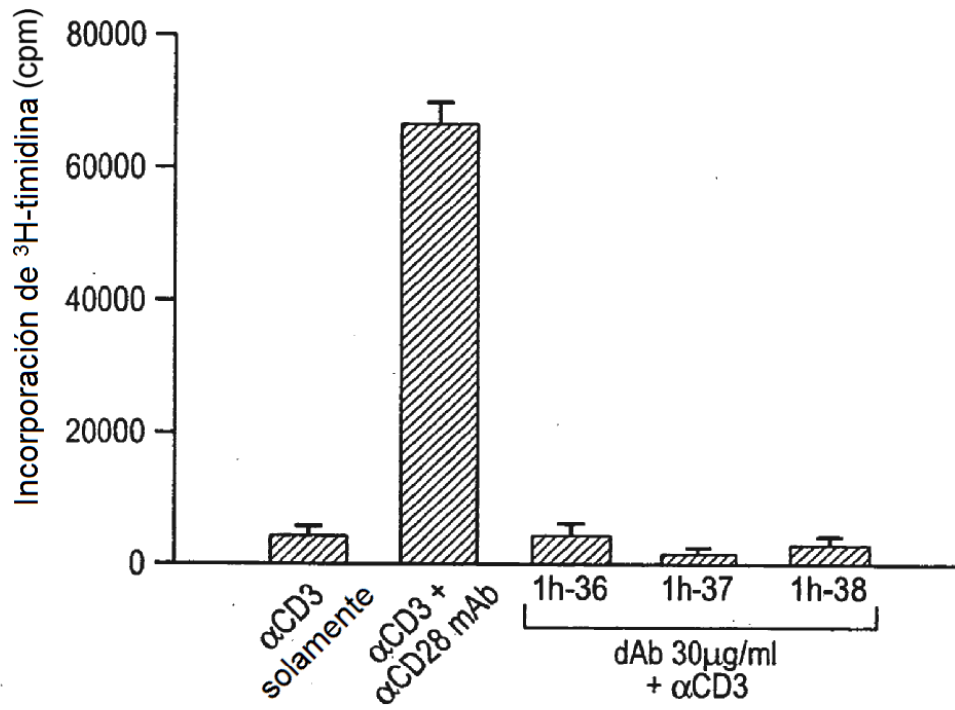


FIG. 2
αCD3

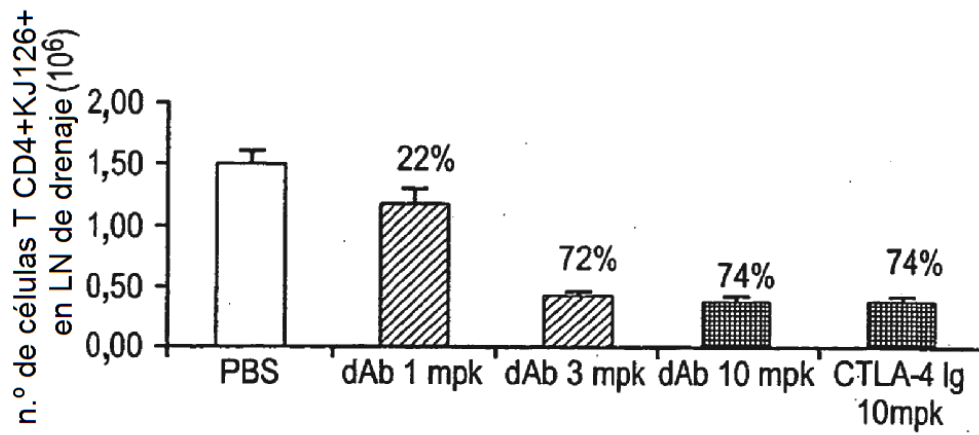
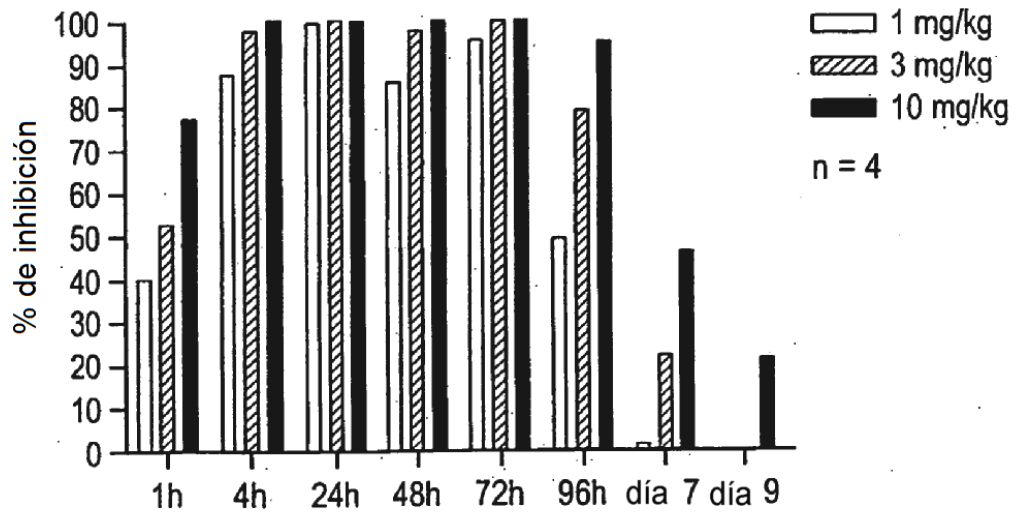
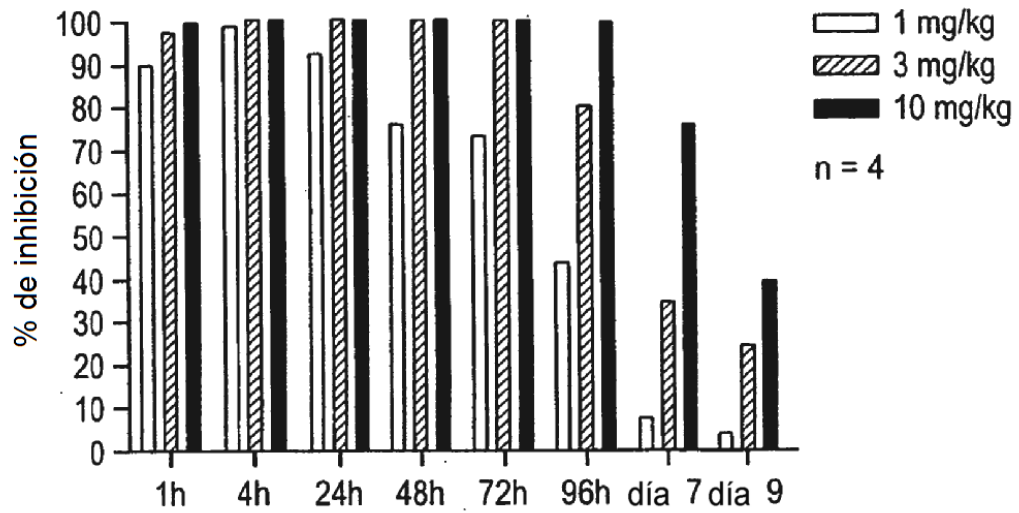


FIG. 3



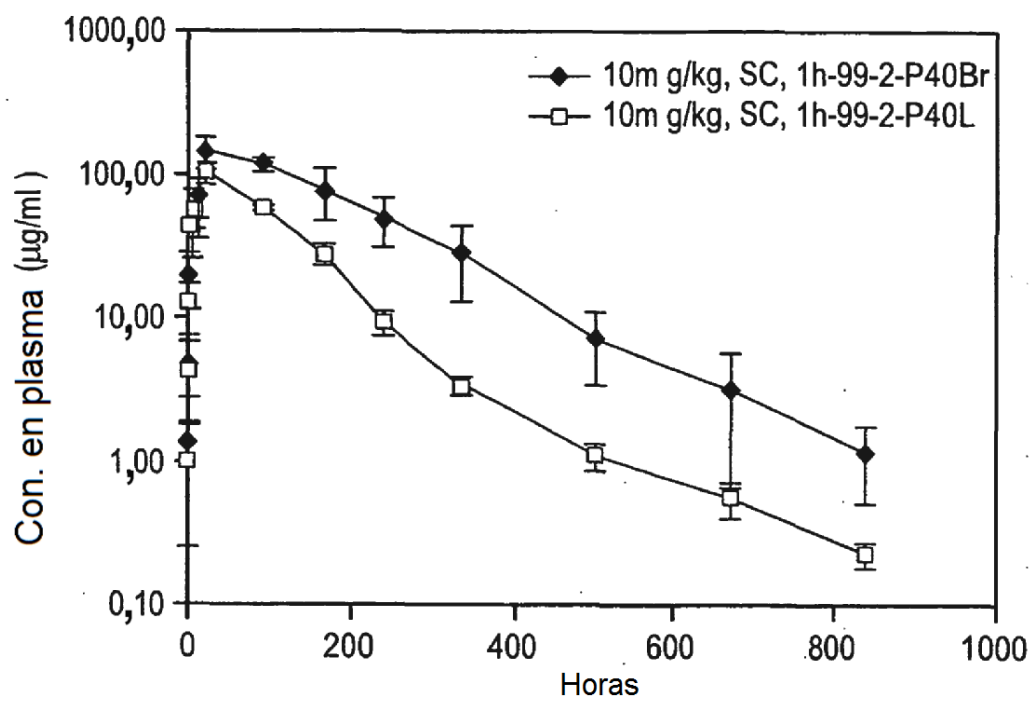


FIG. 5

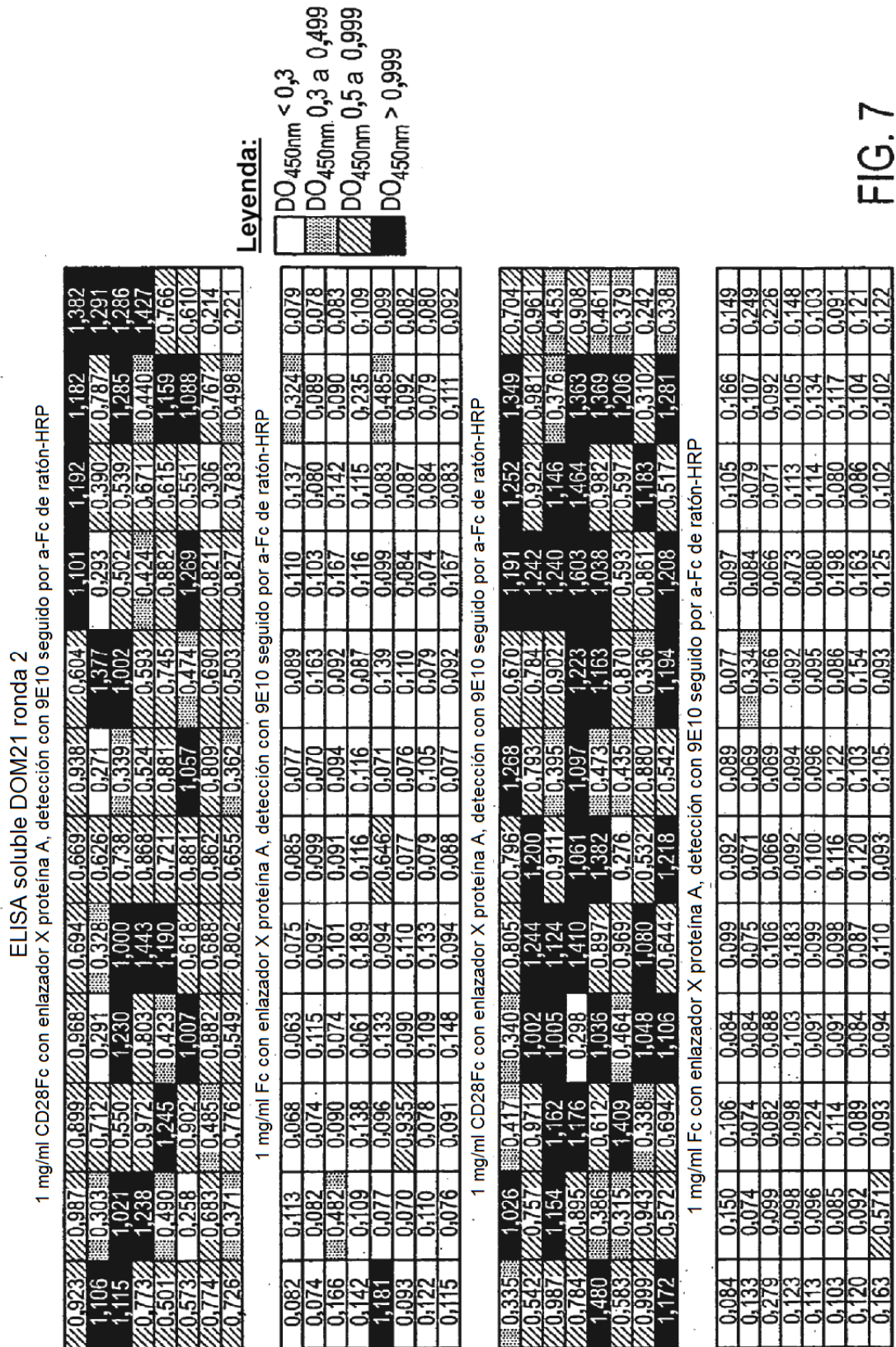
FIG. 6

1mg/ml CD28-Fc											
VH11-13			VH14-15		VH16-17		VH18-19		VK		
0,120	0,122	0,881	0,914	0,132	0,096	0,112	0,105	0,458	0,115	1,428	0,099
0,113	0,110	0,105	0,098	0,113	0,139	0,381	0,107	0,119	1,444	1,056	0,826
0,086	0,105	0,115	0,588	0,110	0,528	0,117	0,109	0,138	0,547	1,455	0,146
0,106	0,100	0,998	0,933	0,124	0,109	0,109	0,117	0,117	0,948	0,125	0,132
0,095	0,104	0,104	0,103	0,107	0,104	0,110	1,128	0,119	0,118	0,993	0,130
0,085	0,102	0,113	0,106	0,102	0,097	0,101	0,438	0,103	0,109	0,123	0,144
0,084	0,107	0,097	0,677	0,107	0,106	0,112	0,115	0,107	1,701	0,154	0,136
0,078	0,093	0,087	1,064	0,105	0,098	0,108	0,109	0,107	1,083	0,126	0,117

1mg/ml Fc											
VH11-13			VH14-15		VH16-17		VH18-19		VK		
0,042	0,042	0,044	0,047	0,049	0,046	0,045	0,041	0,045	0,047	0,060	0,044
0,042	0,043	0,048	0,047	0,050	0,044	0,047	0,045	0,044	0,042	0,043	0,041
0,042	0,046	0,051	0,056	0,051	0,047	0,050	0,049	0,051	0,055	0,046	0,042
0,042	0,048	0,059	0,059	0,050	0,052	0,049	0,049	0,050	0,049	0,051	0,043
0,045	0,054	0,051	0,056	0,059	0,051	0,052	0,050	0,050	0,055	0,053	0,046
0,044	0,048	0,050	0,046	0,049	0,051	0,049	0,051	0,050	0,052	0,057	0,045
0,041	0,045	0,051	0,045	0,054	0,041	0,043	0,043	0,047	0,394	0,044	0,052
0,043	0,046	0,048	0,049	0,046	0,051	0,046	0,047	0,044	0,043	0,051	0,048

Legenda:

	DO _{450nm} < 0,2
	DO _{450nm} 0,2 a 0,5
	DO _{450nm} > 0,5



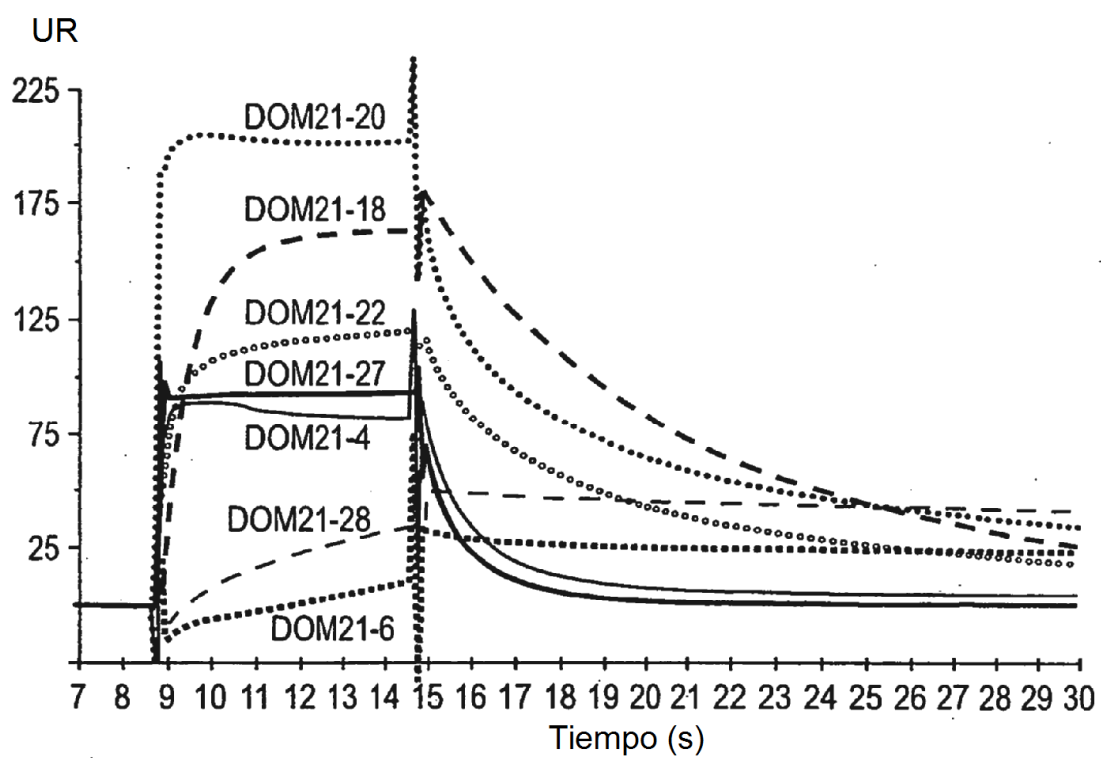


FIG. 8

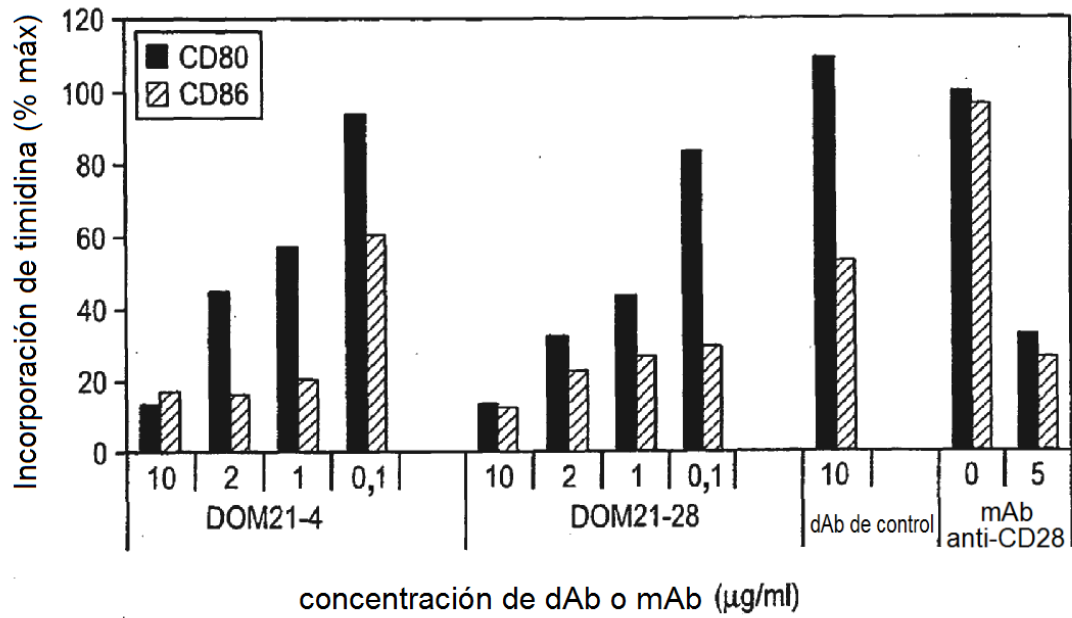


FIG. 9A

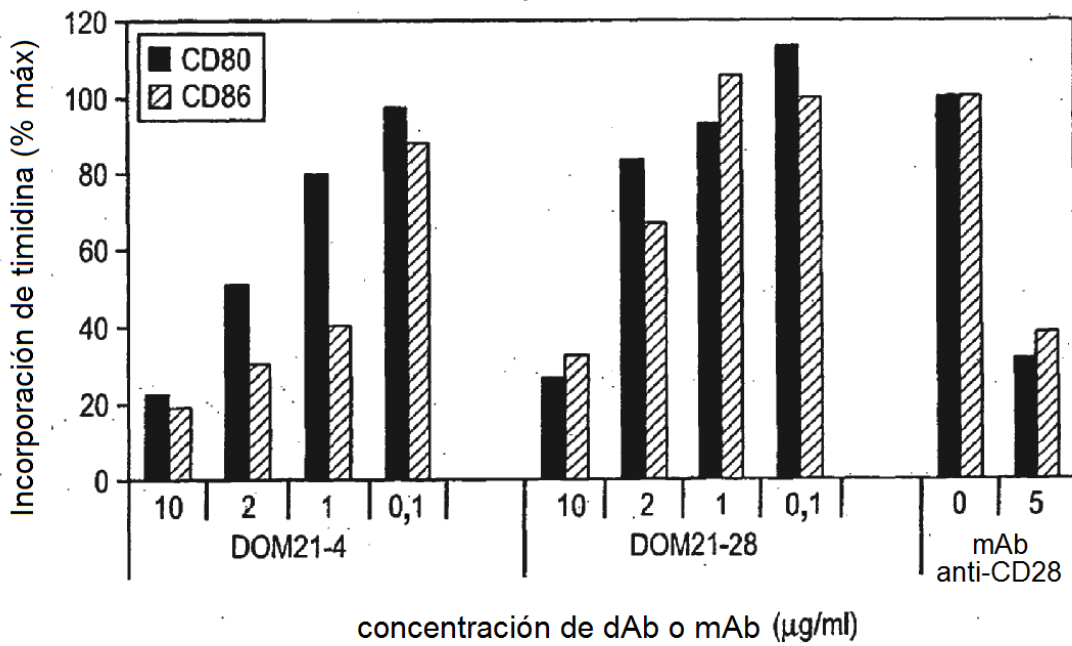


FIG. 9B

