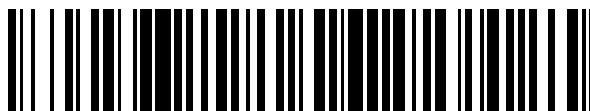


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 475**

51 Int. Cl.:

A61K 38/22 (2006.01)

C07K 14/575 (2006.01)

C07K 14/315 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2012 PCT/US2012/045398**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13009539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2012 E 12811361 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 2729160**

54 Título: **Polipéptidos modificados por ingeniería genética que tienen una duración potenciada de la acción y una inmunogenicidad reducida**

30 Prioridad:

08.07.2011 US 201161506001 P
28.09.2011 US 201161540422 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2019

73 Titular/es:

AEGERION PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
One Main Street, Suite 800
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

ERICKSON, MARY;
LITZINGER, DAVID C.;
GHOSH, SOUMITRA S.;
GUO, ZIJIAN;
EKBLAD, CAROLINE y
ROTH, JONATHAN DAVID

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 732 475 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

Polipéptidos modificados por ingeniería genética que tienen una duración potenciada de la acción y una inmunogenicidad reducida

Antecedentes de la invención

5 La presente solicitud se refiere a compuestos que tienen buena duración de la acción, alta potencia y/o pautas posológicas convenientes, y a un procedimiento de uso de los mismos. En el presente documento, se proporcionan polipéptidos modificados por ingeniería genética que tienen incorporado un dominio de unión a la albúmina en combinación con un péptido biológicamente activo. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que debido a que los polipéptidos modificados por ingeniería genética que se describen en el presente documento pueden unirse a la albúmina, los compuestos pueden ser secuestrados (por ejemplo, unidos a la albúmina), conduciendo a la vez en el sistema circulatorio a una mayor duración de la acción, debido, por ejemplo, a la disminución del aclaramiento renal y/o de la degradación. Las enfermedades susceptibles a dicho tratamiento incluyen lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso, diabetes (incluyendo la de tipo I y II), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome metabólico X y enfermedad de Huntington, o combinaciones de las mismas.

20 Sigue existiendo la necesidad de desarrollar polipéptidos útiles en las enfermedades metabólicas, afecciones y trastornos que se han descrito anteriormente. Por consiguiente, es un objeto de la presente invención proporcionar polipéptidos modificados por ingeniería genética con semividas útiles para tratar las afecciones anteriores, y procedimientos para producirlos y usarlos.

El documento WO 2009/100255 desvela polipéptidos de leptina fusionados a una secuencia de unión a la albúmina que provoca un aumento de la semivida.

Breve resumen de la invención

25 Se proporcionan compuestos polipeptídicos modificados que tienen afinidad de unión hacia la albúmina y una utilidad terapéutica adicional. Los compuestos son polipéptidos modificados por ingeniería genética que incluyen un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD) capaz de unirse a la albúmina y un polipéptido con dominio hormonal (HD), pudiendo ser los polipéptidos con HD biológicamente activos y pudiendo generar una respuesta biológica beneficiosa, en enlace covalente con el ABD. Cualquiera de los polipéptidos con ABD o HD descritos en el presente documento puede estar opcionalmente unido covalentemente en el polipéptido modificado por ingeniería genética a través de un enlazador L, por ejemplo, L1 como se describe en el presente documento. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que debido a que los polipéptidos modificados por ingeniería genética que se describen en el presente documento pueden unirse a la albúmina, los compuestos pueden ser secuestrados en un sujeto, conduciendo a una mayor duración de la acción en el sujeto.

35 En un primer aspecto, se proporciona un polipéptido modificado por ingeniería genética como se describe en el presente documento. El polipéptido modificado por ingeniería genética incluye un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD) y un dominio hormonal (HD1). El dominio hormonal incluye un polipéptido que es una leptina, un análogo de una leptina o un fragmento activo de la misma.

40 En otro aspecto, se proporciona un polipéptido modificado por ingeniería genética de la invención para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto que necesita tratamiento. El procedimiento incluye la administración de un polipéptido modificado por ingeniería genética como se describe en el presente documento al sujeto.

En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto polipeptídico modificado por ingeniería genética descrito en el presente documento en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 En otro aspecto más, son polinucleótidos que codifican el polipéptido modificado por ingeniería genética y sus compuestos intermedios, los vectores de expresión portadores de dichos polinucleótidos, células hospedadoras que expresan dichos polinucleótidos y medios para su expresión, síntesis, modificación después de la traducción y aislamiento.

En particular, la presente invención proporciona un polipéptido modificado por ingeniería genética que comprende:

50 un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD) y un primer dominio hormonal peptídico (HD1) que comprende una leptina, un análogo de leptina o un fragmento activo de la misma, en el que dicho ABD comprende al menos un 95 % de identidad con SEQ ID NO: 300, con la condición de que, X₁₄ se selecciona entre A, S, y C; con la condición de que X₇ no sea L, E o D; 55 o como alternativa,

con la condición de que la secuencia de aminoácidos no sea la SEQ ID NO: 679.

Preferentemente, el polipéptido modificado por ingeniería genética comprende además un primer enlazador (L1) unido covalentemente a dicho HD1.

Se prefiere además que dicho HD1 comprenda una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

En una realización, el HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 26, 29 y 33, o una secuencia que tenga al menos un 98 % de identidad con la misma.

Se prefiere que X_{14} sea S en ABD.

También se prefiere que X_{14} sea C en ABD.

Se prefiere, además, que X_{14} sea C, y que C se conjugue con el HD1 a través de un grupo tiol del resto de cisteína.

En otra realización, ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 313 y 463.

En una realización adicional, el ABD se selecciona entre una cualquiera de SEQ ID NO: 301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462-463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592.

En una realización, el polipéptido modificado por ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 594 a 663 y 681.

En una realización adicional, el polipéptido modificado por ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 594-647 y 657-661. Preferentemente, el polipéptido modificado por ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 595 y 657.

Preferentemente, el polipéptido modificado por ingeniería genética tiene afinidad por la albúmina sérica con una constante de disociación inferior a aproximadamente 10^{-6} mol/l.

También se proporciona un polipéptido modificado por ingeniería genética de la invención para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar el polipéptido modificado por ingeniería genética a un sujeto que lo necesite en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o dicho trastorno.

En una realización, dicha enfermedad o dicho trastorno es la lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome metabólico X y enfermedad de Huntington.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un polipéptido modificado por ingeniería genética de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un polinucleótido que codifica el polipéptido modificado por ingeniería genética de la invención. Además, se proporciona un vector de expresión que comprende dicho polinucleótido de la invención.

También se proporciona una célula hospedadora que comprende dicho vector de expresión.

Se proporciona además un procedimiento para preparar el polipéptido modificado por ingeniería genética de la invención, comprendiendo el procedimiento expresar un polinucleótido que codifique el polipéptido modificado por ingeniería genética o sintetizar el polipéptido mediante la síntesis de péptidos no biológicos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una lista de las secuencias de aminoácidos de los ejemplos de polipéptidos de unión a la albúmina (SEQ ID NO:301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462, 463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592) útiles en los polipéptidos modificados por ingeniería genética desvelados en el presente documento, el dominio GA3 de la proteína G de la cepa G148

de *Streptococcus* (SEQ ID NO: 453) extendida por un resto de glicina N-terminal, un polipéptido de unión a la albúmina derivado de G148-GA3 como se ha descrito previamente por Jonsson y col., (*Protein Eng. Design & Selection*, 2008, 21:515-527; SEQ ID NO: 454) y secuencias de aminoácidos de los ejemplos de referencia (SEQ ID NO: 343-348, 355-360, 367-372, 379-384, 407, 408, 419, 420, 431, 432, 443, 444, 451, 452, 461, 515-520, 533-535, 548-550, 563-565, 578-580, 593).

La Figura 2 muestra el resultado del análisis de unión realizado en un instrumento Biacore para investigar la unión del polipéptido de unión a la albúmina PEP07912 (SEQ ID NO: 456) a la albúmina sérica humana. Se inyectaron tres concentraciones diferentes de proteína purificada (40 nM, línea gris gruesa; 10 nM, línea negra; y 2,5 nM, línea gris) sobre una superficie con 955 UR de albúmina sérica humana inmovilizada.

Las Figuras 3A-C muestran el resultado del análisis de unión realizado mediante ELISA para investigar la unión de polipéptidos de unión a la albúmina PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP06923 (SEQ ID NO: 454), PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07554 (SEQ ID NO: 456), PEP07914 (SEQ ID NO: 458), PEP07968 (es decir, DOTA conjugado a PEP07911 (SEQ ID NO: 459) y PEP07844 (SEQ ID NO: 461), a moléculas de IgG presentes en 126 sueros humanos normales individuales, donde A) muestra el valor medio de DO, B) muestra el porcentaje de sueros negativos (definido como DO < 0,15) y C) muestra el porcentaje de sueros positivos (definido como DO > 1,0).

Las Figuras 4A-C son diagramas que muestran una evaluación de inmunogenicidad de los polipéptidos de unión a la albúmina PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07968 (es decir, DOTA conjugado a PEP07911 (SEQ ID NO: 459) en un ensayo de proliferación de linfocitos T CD3+ CD4+. A) Muestra el número de individuos sensibles a los polipéptidos de unión a la albúmina en comparación con la albúmina humana recombinante en una cohorte de 52 donantes caucásicos. B) muestra los índices de estimulación (IE) medios para PEP07913, PEP07912, PEP07914 y PEP07968 en comparación con el control negativo que contiene albúmina humana recombinante. C) muestra el número de individuos que respondieron contra todas las proteínas en el estudio en comparación con el control de tampón.

La Fig. 5 representa la actividad funcional de la leptina generada por el Compuesto 2 en presencia de albúmina, como se describe en el Ejemplo 7.

Las Figuras 6A-6B representan los efectos de una sola administración de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento sobre la ingesta de comida y el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) tras la administración a ratas como se describe en el Ejemplo 8. Figura 6A: ingesta de comida. Figura 6B: cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo).

Las Figuras 7A-7B representan los efectos de una sola administración de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento sobre la ingesta de comida y el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) tras la administración a ratas como se describe en el Ejemplo 9. Figura 7A: ingesta de comida. Figura 7B: cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo).

La Fig. 8 representa los efectos de una sola administración de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento sobre el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) tras la administración a ratas como se describe en el Ejemplo 10.

La Fig. 9 representa los efectos de una sola administración de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento sobre el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) tras la administración a ratas como se describe en el Ejemplo 11.

La Fig. 10 es una gráfica que representa el efecto sobre el peso corporal de la administración de leptina (125 µg/kg/día) y amilina (1500 µg/kg/día), ya sean solas o en combinación, en dos grupos de ratas: un grupo de ratas muy obesas y otro grupo con restricción de calorías hasta el intervalo de obesidad moderada.

La Fig. 11 es una gráfica que representa un efecto sobre el peso corporal de la administración del Compuesto 64 (120 nmol/kg) y amilina de rata-PEG (Amilina de rata-Des-Lys1-[Lys26(mPEG40K)] (SEQ ID NO: 148) (125 nmol/kg), ya sea sola o en combinación durante cuatro semanas.

La Fig. 12 representa los efectos de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento sobre la glucosa en sangre tras la administración a ratones T1DM inducidos por STZ como se describe en el Ejemplo 16.

La Fig. 13 muestra los efectos de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento sobre la hemoglobina A1C tras la administración a ratones T1DM inducidos por STZ como se describe en el Ejemplo 16.

La Fig. 14 representa los efectos de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados descritos en el presente documento sobre la ingesta de comida y el peso corporal tras la administración a ratones T1DM inducidos por STZ como se describe en el Ejemplo 16.

La Fig. 15 representa los efectos de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento, con y sin una dosis baja de insulina, sobre la glucosa en sangre tras la administración a ratones T1DM inducidos por STZ como se describe en el Ejemplo 16.

La Fig. 16 representa los efectos de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento, con y sin una dosis baja de insulina, sobre la hemoglobina A1C tras la administración a ratones T1DM inducidos por STZ como se describe en el Ejemplo 16.

La Fig. 17 representa los efectos de los polipéptidos modificados por ingeniería genética indicados que se describen en el presente documento, con y sin una dosis baja de insulina, sobre la ingesta de comida (% corregido por el vehículo) y el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) tras la administración a ratones T1DM inducidos por STZ como se describe en el Ejemplo 16.

Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

"Obesidad" y "sobrepeso" se refieren a mamíferos que tienen un peso superior al que se espera normalmente, y se puede determinar mediante, por ejemplo, el aspecto físico, el índice de masa corporal (IMC) como se conoce en la técnica, la relación entre el perímetro de la cintura y la cadera, el espesor del pliegue cutáneo, el perímetro de la cintura y similares. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) definen el sobrepeso como un adulto humano que tiene un IMC de 25 a 29,9; y definen como obeso a un adulto humano que tiene un IMC de 30 o superior. Existen métricas adicionales para la determinación de la obesidad. Por ejemplo, los CDC indican que una persona con una relación entre el perímetro de la cintura y la cadera superior a 1,0 tiene sobrepeso.

"Masa corporal magra" se refiere a la masa exenta de grasa del cuerpo, es decir, el peso corporal total menos el peso de la grasa corporal es la masa corporal magra. La masa corporal magra puede medirse mediante procedimientos tales como el pesaje hidrostático, cámaras informatizadas, absorciometría de rayos X de energía doble, calibradores cutáneos, formación de imágenes de resonancia magnética (MRI) y análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) como se conoce en la técnica.

"Mamífero" se refiere a animales de sangre caliente que tienen generalmente piel o pelo, que dan a luz a su progenie y que alimentan a su progenie con leche. Los mamíferos incluyen seres humanos; animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos); animales de granja (por ejemplo, vacas, caballos, ovejas, cerdos, cabras); animales salvajes; y similares. En una realización, el mamífero es una hembra. En una realización, el mamífero es una hembra humana. En una realización, el mamífero es un gato o un perro. En una realización, el mamífero es un mamífero diabético, por ejemplo, un ser humano que tiene diabetes de tipo 2. En una realización, el mamífero es un mamífero diabético obeso, por ejemplo, un mamífero obeso que tiene diabetes de tipo 2. El término "sujeto" en el contexto de los procedimientos descritos en el presente documento se refiere a un mamífero.

"Fragmento", en el contexto de los polipéptidos se refiere, en el presente documento en el sentido de sustancia química de uso habitual, a una porción de un polipéptido. Por ejemplo, un fragmento puede ser el resultado de una eliminación en el extremo N o una eliminación en el extremo C de uno o más restos de un polipéptido precursor, y/o un fragmento puede ser el resultado de una eliminación interna de uno o más restos de un polipéptido precursor.

"Fragmento", en el contexto de un anticuerpo, se refiere a una porción de un anticuerpo que se puede unir a una molécula biológicamente activa para modular la solubilidad, la distribución en un sujeto, y similares. Por ejemplo, la leptina A200 descrita en el presente documento es un conjugado de un fragmento de anticuerpo Fc con una leptina, como se conoce en la técnica. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/28427 y US2007/002084. El término "precursor", en el contexto de los polipéptidos, se refiere, en el sentido de uso habitual, a un polipéptido que sirve como una estructura de referencia antes de la modificación, por ejemplo, inserción, eliminación y/o sustitución. El término "conjugado", en el contexto de los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento, se refiere al enlace covalente entre los polipéptidos del componente, por ejemplo, ABD, HD1 y similares. El término "fusión", en el contexto de los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento, se refiere al enlace covalente entre los polipéptidos del componente, por ejemplo, ABD, HD1 y similares, mediante cualquiera o ambos grupos amino terminal o carboxi funcional de la estructura principal del péptido. Los polipéptidos modificados por ingeniería genética se pueden preparar de forma sintética o recombinante. Normalmente, las fusiones se realizan usando biotecnología recombinante, sin embargo, se pueden realizar también mediante síntesis química y procedimientos de conjugación conocidos en la técnica.

"Análogo", como se usa en el presente documento en el contexto de los polipéptidos, se refiere a un compuesto que tiene inserciones, eliminaciones y/o sustituciones de aminoácidos con respecto a un compuesto precursor. Un análogo puede tener una estabilidad, solubilidad, eficacia, semivida y similares. Un análogo es un compuesto que tiene al menos un 50 %, por ejemplo, un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 %, o incluso mayor, identidad de secuencia con el compuesto precursor.

"Identidad", "identidad de secuencia" y similares en el contexto de comparar dos o más ácidos nucleicos o secuencias de polipéptidos, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales o tienen un porcentaje específico de restos de aminoácidos o nucleótidos que son iguales (es decir, aproximadamente un 50 %

de identidad, preferentemente un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o una identidad superior en una región específica, cuando se comparan y alinean para obtener una correspondencia máxima sobre una franja de comparación o una región designada) como se mide usando algoritmos de comparación de secuencias como se conoce en la técnica, por ejemplo, BLAST o BLAST 2.0.

Esta definición incluye secuencias que tienen eliminaciones y/o adiciones, así como aquellas que tienen sustituciones, así como las de origen natural, por ejemplo, variantes polimórficas o alélicas, y variantes creadas por el hombre. En los algoritmos preferidos, se tienen en cuenta los espacios y similares, como se conoce en la técnica. Para la comparación de secuencias, normalmente, una secuencia actúa como una secuencia de referencia, con la que se comparan las secuencias de prueba. Cuando se usa un algoritmo de comparación de secuencias, las secuencias de prueba y de referencia se introducen en un ordenador, se designan coordenadas posteriores si es necesario, y se designan los parámetros del programa del algoritmo de secuencias. Preferentemente, se pueden usar parámetros de programa predeterminados o se pueden designar parámetros alternativos. El algoritmo de comparación de secuencias luego calcula el porcentaje de identidades de secuencia para las secuencias de prueba con respecto a la secuencia de referencia, basándose en los parámetros del programa. Se puede realizar la alineación óptima de las secuencias para la comparación, por ejemplo, mediante el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, 1981, *Adv. Appl. Math.* 2:482, mediante el algoritmo de alineación de homología de Needleman y Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48:443, mediante la búsqueda del procedimiento de similitud de Pearson y Lipman, 1988, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. EE.UU.* 85:2444, mediante implementaciones informatizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA del paquete informático de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.), o mediante alineación manual e inspección visual. Véase, por ejemplo, "Current Protocols in Molecular Biology" (Ausubel y col., eds. suplemento de 1995)). Los ejemplos preferidos de algoritmos que son adecuados para determinar el porcentaje de identidad de secuencia y la similitud de secuencia incluyen los algoritmos BLAST y BLAST 2.0, que se describen en Altschul y col., 1977, *Nuci. Acids Res.* 25:3389-3402 y Altschul y col., 1990, *J. Mol. Biol.* 215:403-410. Se usan BLAST y BLAST 2.0, como se conoce en la técnica, para determinar el porcentaje de identidad de secuencia para los ácidos nucleicos y las proteínas de la invención. El programa informático para realizar el análisis BLAST está disponible para el público en general a través del sitio del Centro Nacional de Información Biotecnológica. Este algoritmo implica identificar primero pares de secuencias de puntuación alta (HSP) mediante la identificación de palabras cortas de longitud W en la secuencia de consulta, que coincidan o satisfacen alguna puntuación umbral de valores positivos T cuando se alinean con una palabra de la misma longitud en una secuencia de la base de datos. T se denomina umbral de puntuación de palabra vecina (Altschul y col., *Id*). Estos aciertos de palabra vecina iniciales actúan como semillas para iniciar búsquedas para encontrar HSP más largos que los contienen. Los aciertos de palabra se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia hasta donde se pueda aumentar la puntuación de alineación acumulada. Las puntuaciones acumuladas se calculan usando, por ejemplo, para las secuencias de nucleótidos, los parámetros M (puntuación de recompensa para un par de restos coincidentes; siempre > 0) y N (puntuación de penalización para restos que no coinciden; siempre < 0). Para las secuencias de aminoácidos, se usa una matriz de puntuación para calcular la puntuación acumulada. La extensión de los aciertos de palabra en cada dirección se detiene cuando: la puntuación de alineación acumulada disminuye en la cantidad X desde su valor máximo alcanzado; la puntuación acumulada va a cero o inferior, debido a la acumulación de uno o más alineamientos de restos de puntuación negativa; o se llega al final de cualquiera de las secuencias. Los parámetros del algoritmo BLAST W, T y X determinan la sensibilidad y la velocidad de la alineación. El programa BLASTN (para secuencias de nucleótidos) usa por defecto una longitud de palabra (W) de 11, una expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4 y una comparación de ambas cadenas. Para las secuencias de aminoácidos, el programa BLASTP usa por defecto una longitud de palabra de 3 y una expectativa (E) de 10, y la matriz de puntuación BLOSUM62 (véase Henikoff & Henikoff, 1989, *Proc. Nat'l. Acad. Sci. EE.UU.* 89:10915) alineaciones (B) de 50, una expectativa (E) de 10, M = 5, N = -4 y una comparación de ambas cadenas.

El término "aproximadamente", en el contexto de un valor numérico, se refiere a +/- 10 % del valor numérico, a no ser que se indique expresamente de otra forma.

Los términos "péptido" y "polipéptido", en el contexto de los componentes de los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento, son sinónimos.

II. Compuestos

En un primer aspecto, se proporcionan compuestos polipeptídicos modificados que incluyen un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD) y al menos un dominio hormonal (HD1) del polipéptido. Las expresiones "dominio de unión a la albúmina", "ABD" y similares se refieren a polipéptidos capaces de unirse a la albúmina como se describe en el presente documento. Las expresiones "dominio hormonal", "polipéptido con dominio hormonal" y similares se refieren a un polipéptido capaz de generar una respuesta biológica en un sujeto. Los dominios hormonales ilustrativos incluyen, pero sin limitación, una leptina, un análogo de una leptina o un fragmento activo de la misma, pero podrían ser un derivado de leptina tal como un derivado PEGilado.

Se encontró sorprendentemente que una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de leptina o un derivado de leptina del mismo se pueden fusionar a un dominio de unión a la albúmina (ABD) de afinidad muy alta derivado de los dominios de unión a la albúmina de las proteínas bacterianas según lo descrito en el presente documento, reteniendo a la vez suficiente actividad biológica de la leptina y teniendo una duración prolongada de la acción, por ejemplo, de al menos 3 días e incluso 5 días en un roedor, que se traduce en al menos una semana de duración o

más en un sujeto humano. Esto fue sorprendente, en parte, debido a que no se ha demostrado extensamente que dichos péptidos con ABD sean una plataforma robusta como vehículo de proteína terapéutico, al ser relativamente hidrófobos, pudieron interactuar adversamente con un péptido terapéutico unido, y no fueron capaces de actuar como un vehículo para al menos una familia de hormonas peptídicas. Por ejemplo, los compuestos de amilina de rata (por ejemplo, SEQ ID NO: 108), cuando se conjugan o fusionan con los ABD descritos en el presente documento, no muestran ninguna actividad *in vivo* a largo plazo o significativa en los mismos modelos de roedores en los que diversas construcciones de polipéptidos de leptina modificados de la invención resultaron ser activas y con acción a largo plazo.

Además, los compuestos de fusión o conjugados terapéuticos del presente documento sorprendentemente han conservado afinidad y especificidad al tiempo que tienen menor inmunogenicidad y actividad terapéutica de la leptina. Los compuestos son sorprendentemente activos a pesar de la ausencia de un sitio de escisión de la proteasa plasmática entre la leptina, un análogo de leptina, fragmento de leptina activo o derivado de la leptina y el ABD. Además, sorprendentemente, los compuestos terapéuticos se creen activos incluso cuando están unidos a la albúmina. Los compuestos de ABD descritos en el presente documento proporcionan afinidad y especificidad de unión a la albúmina mientras que tienen una inmunogenicidad inferior a la de los compuestos de ABD descritos anteriormente, que se basaron en la región de unión a la albúmina de la proteína G estreptocócica, cepa 148 (G148) y en Jonsson y col. (*Protein Eng. Design & Selection*, 2008, 21:515-527). Recientemente, se identificaron experimentalmente algunos epítomos de linfocitos T y B dentro de la región de unión a la albúmina de la proteína G estreptocócica, cepa 148 (G148) (Goetsch y col., *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10:125-32, 2003). Los autores estaban interesados en utilizar los epítomos de linfocitos T de G148 en las vacunas, es decir, utilizar la propiedad inmunoestimulante inherente de la región de unión a la albúmina. Goetsch y col., encontraron además un epítomo de linfocitos B, es decir, una región unida por anticuerpos tras la inmunización, en la secuencia de G148. En composiciones farmacéuticas para la administración humana, no se desea respuesta inmunitaria. Por lo tanto, no se prefiere el dominio de unión a la albúmina G148 para su uso en dichas composiciones debido a sus propiedades inmunoestimulantes anteriormente mencionadas.

Componentes biológicamente activos. Los componentes de compuestos biológicamente activos contemplados para el uso en los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento incluyen leptinas. Las expresiones "compuesto biológicamente activo" y similares se refieren en el sentido habitual a compuestos, por ejemplo, polipéptidos y similares, que pueden generar una respuesta biológica.

Leptinas. "Leptinas" y "una leptina" significan: leptinas, fragmentos activos de leptina, análogos de leptina y derivados de leptina; y una leptina, un fragmento activo de leptina, un análogo de leptina y un derivado de leptina; respectivamente. Por consiguiente, a menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a "leptinas" engloba leptinas, fragmentos activos de leptina, análogos de leptina y derivados de leptina, como se desvela en el presente documento. De manera similar, a menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a "una leptina" engloba una leptina, un fragmento activo de leptina, un análogo de leptina y un derivado de leptina, como se desvela en el presente documento. Las leptinas ilustrativas que se pueden emplear en el diseño, la preparación y el uso de los polipéptidos modificados por ingeniería genética desvelados en el presente documento incluyen aquellas que generan una o más de las siguientes respuestas biológicas conocidas en la técnica que se van a generar cuando se administran leptinas a los sujetos (véase, por ejemplo, las solicitudes de patentes de EE.UU. publicadas n.º US 2007/0020284 y US 2008/0207512, patentes de EE.UU. n.º 6.309.853 y US 7.183.254, y solicitudes publicadas PCT n.º WO 96/005309, WO 98/28427 y WO 2009/064298): reducción de la ingesta de comida, reducción del peso corporal, reducción de la ganancia de peso corporal, inducción de la saciedad, reducción de la disponibilidad calórica, reducción de la eficacia calórica, reducción de la meseta metabólica, aumento de la sensibilidad a la insulina, reducción de la hiperlipidemia, corrección de la dislipidemia, reducción de la hipertrigliceridemia, mejora de la obesidad, mejora del sobrepeso, mejora de la diabetes mellitus (incluyendo la diabetes de tipo I, diabetes de tipo II y diabetes gestacional), mejora de la resistencia a la insulina y mejora de las afecciones de lipodistrofia asociadas a las anteriores (véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente de EE.UU. publicada n.º US 2007/0020284 y US 2008/0207512, patentes de EE.UU. n.º 6.309.853 y US 7.183.254, y solicitudes publicadas PCT n.º WO 96/005309, WO 98/28427 y WO 2009/064298).

Las leptinas ilustrativas adecuadas para el diseño, la preparación y el uso de los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. n.º US 5.594.101, US 5.851.995, US 5.691.309, US 5.580.954, US 5.554.727, US 5.552.523, US 5.559.208, US 5.756.461, US 6.309.853, la solicitud de patente de EE.UU. publicada n.º US 2007/0020284, y las solicitudes PCT publicadas n.º WO 96/23517, WO 96/005309, WO 98/28427, WO 2004/039832, WO 98/55139, WO 98/12224 y WO 97/02004, todas ellas incorporadas en el presente documento en su totalidad y a todos los efectos. Los procedimientos de ensayo para evaluar las actividades de la leptina y las respuestas biológicas *in vitro* e *in vivo*, incluyendo la saciedad, la actividad de inhibición de la ingesta de comida y la actividad de pérdida de peso, se conocen en la técnica y se describen en el presente documento, y también en las anteriores referencias y otras referencias enumeradas en el presente documento.

Cualquier leptina, un análogo de leptina, fragmento activo de leptina o derivado de leptina conocido en la técnica puede emplearse para preparar y usar los polipéptidos modificados por ingeniería genética desvelados a lo largo del presente documento. Las leptinas representativas, análogos de leptina, fragmentos activos de leptina y derivados de

leptina contemplados para el uso en los polipéptidos modificados por ingeniería genética y los procedimientos descritos en el presente documento incluyen también lo siguiente:

Leptinas murinas maduras:

5 VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHT-Xaa-
SVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLET
LESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGC, en la que Xaa de la posición 28 es Q o está
ausente (SEQ ID NO: 1).

Forma 1 de leptina murina madura:

VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSAKQRVTGLDFIPGLHPILSLKMDQTLAVY
QQVLTSLPSQNVLQIANDLENLRDLLHLLAFSKSCSLPQTSGLQKPESLDGVLEASLYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO:143).

10 **Forma 2 de leptina murina madura:**

VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTSVSAKQRVTGLDFIPGLHPILSLKMDQTLAVYQ
QVLTSLPSQNVLQIANDLENLRDLLHLLAFSKSCSLPQTSGLQKPESLDGVLEASLYSTE
VVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO:144).

Leptinas murinas maduras con metionina N-terminal:

15 MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHT-Xaa-
SVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLET
LESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGC, en la que Xaa de la posición 29 es Q o está
ausente (SEQ ID NO: 2).

Forma 1 de leptina murina madura con metionina N-terminal:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSAKQRVTGLDFIPGLHPILSLKMDQTLAV
YQQVLTSLPSQNVLQIANDLENLRDLLHLLAFSKSCSLPQTSGLQKPESLDGVLEASLYS
TEVVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO:145).

Forma 2 de leptina murina madura con metionina N-terminal:

20 MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTSVSAKQRVTGLDFIPGLHPILSLKMDQTLAVY
QQVLTSLPSQNVLQIANDLENLRDLLHLLAFSKSCSLPQTSGLQKPESLDGVLEASLYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO:146).

Leptina porcina madura:

VPIWRVQDDTKTLIKTIVTRISDISHMQSVSSKQRVTGLDFIPGLHPVLSLKMDQTLAIY
QQILTSLPSRNVIQISNDLENLRDLLHLLASSKSCPLPQARALETLESLGGVLEASLYSTE
VALSRLQGALQDMLRQLDLSPGC (SEQ ID NO:3).

Leptina porcina madura con metionina N-terminal:

MVPIWRVQDDTKTLIKTIVTRISDISHMQSVSSKQRTGLDFIPGLHPVLSLSKMDQTLAI
YQQILTSLPSRNVIQISNDLENLRDLLHLLASSKSCPLPQARALETLES LGGVLEASLYSTE
VVALSRLQGALQDMLRQLDLSPGC (SEQ ID NO:4).

Leptinas bovinas maduras:

5 VPICKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHT-Xaa-
SVSSKQRTGLDFIPGLHPLL SLSKMDQTLAIYQQILTSLPSRNVVQISNDLENLRDLLHLLAASKSCPLPQVRALES
LESLGVVLEASLYSTEVALSRLQGSLQDMLRQLDLSPGC, en la que Xaa de la posición 28 es Q o está ausente
(SEQ ID NO: 5).

Leptinas bovinas maduras con metionina N-terminal:

10 MVPICKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHT-Xaa-
SVSSKQRTGLDFIPGLHPLL SLSKMDQTLAIYQQILTSLPSRNVVQISNDLENLRDLLHLLAASKSCPLPQVRALES
LESLGVVLEASLYSTEVALSRLQGSLQDMLRQLDLSPGC, en la que Xaa de la posición 29 es Q o está ausente
(SEQ ID NO: 6).

Leptina humana de longitud completa sin procesar (es decir, incluye 21 restos de una secuencia señal N-terminal):

MHWGTLGFLWLWPYLFYVQAVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTG
LDFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLP
15 WASGLETLD SLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO: 7)

Leptinas humanas maduras (con una secuencia señal de 21 aminoácidos N-terminal eliminada):

20 VPIQKVQDDTKTUKTIVTRINDISH-Xaa-Xaa-
SVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPWASGLE
TLD SLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC, en la que: Xaa en la posición 27 es T o A; en la
que Xaa de la posición 28 es Q o está ausente (SEQ ID NO: 8).

Leptinas humanas maduras con metionina N-terminal:

25 MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISH-Xaa-Xaa-
SVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPWASGLE
TLD SLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC, en la que: Xaa en la posición 28 es T o A; en la
que Xaa de la posición 29 es Q o está ausente (SEQ ID NO: 9).

Leptina de macaco Rhesus madura:

VPIQKVQSDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQRTGLDFIPGLHPVLTLSQMDQTLAIYQ
QILINLPSRNVIQISNDLENLRDLLHLLAFSKSCHLPLASGLETLES LGDVLEASLYSTEVV
ALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:10).

Leptina de macaco Rhesus madura con metionina N-terminal:

MVPIQKVQSDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQRTGLDFIPGLHPVLTLSQMDQTLAI
YQQILINLPSRNVIQISNDLENLRDLLHLLAFSKSCHLPLASGLETLES LGDVLEASLYSTE
VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:11).

30 **Leptina de rata madura:**

VPIHKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSARQRTGLDFIPGLHPILSLSKMDQTLAVY
QQILTSLPSQNVLQIAHDLENLRDLLHLLAFSKSCSLPQTRGLQKPESLDGVLEASLYSTE
VVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO:12).

Leptina de rata madura con metionina N-terminal:

MVPIHKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSARQRVGTGLDFIPGLHPILSLSKMDQTLAV
YQQILTSLPSQNVLQIAHDLENLRDLLHLLAFSKSCSLPQTRGLQKPESLDGVLEASLYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO:13).

Leptina de ornitorrinco madura: La siguiente secuencia de leptina de ornitorrinco madura:

ISIEKIQADTKTLTKTIITRIIQLSTQNGVSTDQRVSGLDIPGNQQFQNLADMDQTLAVYQ
QILSSLPMPDRTQISNDLENLRSLFALLATLKNCPFTRSDGLDTMEIWGGIVEESLYSTEV
VTLDRLRKSLKNIEKQLDHIQG (SEQ ID NO:14).

- 5 **Leptina de ornitorrinco de longitud completa sin procesar (es decir, incluye 21 restos de una secuencia señal N-terminal):** Una secuencia de longitud completa de leptina de ornitorrinco, que incluye la siguiente secuencia señal N-terminal de 21 restos:

MRCILLYGFLCVWQHLYYSHPISEKIQADTKTLTKTIITRIIQLSTQNGVSTDQRVSGLDF
IPGNQQFQNLADMDQTLAVYQQILSSLPMPDRTQISNDLENLRSLFALLATLKNCPFTRS
DGLDTMEIWGGIVEESLYSTEVVTLDRLRKSLKNIEKQLDHIQG (SEQ ID NO:15).

Forma 1 de leptina humana madura:

VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVY
QQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:16).

10

Forma 2 de leptina humana madura:

VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHAQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVY
QQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:17).

Forma 3 de leptina humana madura:

VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQ
QILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE
VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:18).

- 15 **Forma 4 de leptina humana madura:**

VPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHASVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQ
QILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE
VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:19).

Forma 1 de leptina humana madura con metionina N-terminal (también conocida como Metreleptina o A100):

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSK SCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYS
TEVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:20).

Forma 2 de leptina humana madura con metionina N-terminal:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHAQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSK SCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYS
TEVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:21).

Forma 3 de leptina humana madura con metionina N-terminal:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVY
QQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSK SCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:22).

5

Forma 4 de leptina humana madura con metionina N-terminal:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHASVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVY
QQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSK SCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:23).

Leptina de foca:

PIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQ
ILTSLQSRSVVQIANDLANLRALLRLLASAKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEV
VALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:24).

10 **Leptina de foca con los aminoácidos 71-92 reemplazados por los aminoácidos 73-94 (hélice 3) de metreleptina, respectivamente:**

PIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQ
ILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVV
ALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:25).

Leptina de foca con los aminoácidos 30 y 71-92 reemplazados por los aminoácidos 32 y 73-94 (hélice 3) de metreleptina, respectivamente:

PIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQI
LTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVV
ALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:26).

15

Leptina de foca con metionina N-terminal:

MPIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGMDQILATYQ
QILTSLQSRSVVQIANDLANLRALLRLLASAKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTE
VVALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:27).

Leptina de foca con metionina N-terminal y con los aminoácidos 71-92 reemplazados por los aminoácidos 73-94 (hélice 3) de metreleptina, respectivamente:

MPIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGMDQILATYQ
QILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEV
VALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:28).

5 **Leptina de foca con metionina N-terminal y los aminoácidos 30 y 71-92 reemplazados por los aminoácidos 32 y 73-94 (hélice 3) de metreleptina, respectivamente:**

MPIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGMDQILATYQ
QILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEV
VALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:29).

10 **Leptina de foca con los aminoácidos 71-92 reemplazados por los aminoácidos 73-94 (hélice 3) de metreleptina y con los aminoácidos 23-49 reemplazados por los aminoácidos 25-51 (bucle AB) de la metreleptina, respectivamente:**

PIQRVQDDTKTLIKTIITRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSGMDQILATYQQI
LTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVV
ALSRLKAALQDMLRQLDRNPGC (SEQ ID NO:680)

Leptina A200: La leptina A200 es un producto de condensación del fragmento de anticuerpo Fc con leptina, como se conoce en la técnica. Véase, por ejemplo, Lo y col., 2005, *Protein Eng. Design & Selection*, 18:1-10. La secuencia de aminoácidos de A200 es la siguiente:

MDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
PVLDSGDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKVPKQV
QDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTS
MPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALS
RLQGSQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID NO:30)

15 **Leptina A300:** La leptina A300 es metreleptina con las sustituciones W101Q y W139Q (¹Met N-terminal contada como resto 1):

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYS
TEVVALSRLQGSQDMLQQLDLSPGC (SEQ ID NO:31).

Leptina A400: La leptina A400 es metreleptina con el resto serina de la posición 78 reemplazado con un resto cisteína, como se muestra a continuación:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQICN
DLENLRDLLHVLAFAFSKCHLPWASGLETDSLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGC (SEQ ID
NO: 32); al que se ha unido una fracción de PEG de 20 kilodalton (kDa) mediante el resto de cisteína en la
posición 78.

Leptina A500: La investigación de numerosos investigadores, incluyendo los inventores, se ha centrado en los efectos sobre la agregación de restos de sustitución en la leptina. Véase, por ejemplo, Ricci y *col.*, 2006. "Mutational approach to improve physical stability of protein therapeutics susceptible to aggregation: Role of altered conformation in irreversible precipitation", capítulo del libro. en: "MISBEHAVING PROTEINS: PROTEIN (MIS)FOLDING, AGGREGATION, AND STABILITY", Murphy R. M., Tsai A. M., Eds., Nueva York. Springer. pág. 331-350. Por consiguiente, se ha usado la leptina A500 con la siguiente secuencia en determinados compuestos y procedimientos descritos en el presente documento:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGC (SEQ ID NO:33).

Variantes de Leptina A100: Variantes de Leptina A100 con las siguientes sustituciones de restos: D41E, H98S, W101Q, D109E, G113E, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKCSLPQASGLETLESLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 664).

H98S, W101Q, A102T, G113E, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKCSLPQASGLETDSLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 665).

H98S, W101Q, G113E, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKCSLPQASGLETDSLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 666).

W101Q, G113E, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKCHLPQASGLETDSLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 667).

H98S, W101Q, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSKCSLPQASGLETDSLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 668).

W101Q, G113E, M137I, W139Q, L143V y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQASGLETLDLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO: 669).

H98S, W101Q, A102T, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQTSGLLETLDLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 670).

H98S, W101Q, D109E, G113E y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQASGLETLESLEGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPEC (SEQ ID NO: 671).

5

W101Q, M137I, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQASGLETLDLGGVLEASGYS
TEVVALSRLQGSLQDILQQLDLSPEC (SEQ ID NO: 672).

W101Q, M137I, W139Q, L143V y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQASGLETLDLGGVLEASGYS
TEVVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO: 673).

10

H98S, W101Q, A102T, M137I, W139Q, L143V y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQTSGLLETLDLGGVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDILQQLDVSPEC (SEQ ID NO: 674).

H98S, W101Q, A102T, G113E y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQTSGLLETLDLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPEC (SEQ ID NO: 675).

W101Q, G113E y W139Q:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCSLPQASGLETLDLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGC (SEQ ID NO: 676).

15

W101Q, G113E, W139Q y G146E:

MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLKMDQTLAV
YQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETLDLGEVLEASGYST
EVVALSRLQGSLQDMLQQDLDSPEC (SEQ ID NO: 677).

Cualquiera de las leptinas anteriores, análogos de leptina o sus fragmentos activos, así como las leptinas que se describen a continuación, son adecuadas para su uso en los presentes polipéptidos modificados por ingeniería genética, con o sin un enlazador con el ABD.

Péptidos del dominio de unión a la albúmina (ABD). Para los dominios de unión a la albúmina desvelados previamente derivados de la cepa 148 de la proteína G estreptocócica (G148) y para algunas variantes que tienen una alta afinidad por la albúmina, por ejemplo, el documento WO09/016043, la mayor afinidad se logró a costa de una estabilidad térmica reducida. Además, se ha informado que los epítomos de linfocitos T y B se identificaron experimentalmente dentro de la región de unión a la albúmina de G148 (Goetsch *y col.*, *Clin Diagn Lab Immunol* 10:125-32, 2003). Los autores de este estudio estaban interesados en utilizar los epítomos de linfocitos T de G148 en las vacunas, es decir, utilizar la propiedad inmunoestimulante inherente de la región de unión a la albúmina. Goetsch *y col.*, encontraron además un epítomo de linfocitos B, es decir, una región unida por anticuerpos tras la inmunización, en la secuencia de G148. Por lo tanto, el dominio de unión a la albúmina G148 y los polipéptidos derivados de G148, y por lo tanto, la fusión/los conjugados que los contienen, ponen en riesgo las propiedades inmunoestimulantes mencionadas anteriormente. En composiciones farmacéuticas para la administración humana, no se desea respuesta inmunitaria (o se desea que sea reducida).

Los inconvenientes y las deficiencias de dichas fusiones y/o dichos conjugados anteriores son superados o reducidos por el uso de los péptidos con dominio de unión a la albúmina (ABD) desvelados en el presente documento para su uso en los polipéptidos modificados por ingeniería genética de la invención. Por consiguiente, en una realización, el polipéptido con dominio de unión a la albúmina que comprende el conjugado o la fusión de polipéptido modificado por ingeniería genética de larga duración descrito en el presente documento es un dominio de proteína de haz de tres hélices, que comprende un motivo de unión a la albúmina y secuencias adicionales que comprenden la configuración de tres hélices. Dichos ABD son aquellos con afinidad comparativamente alta por la albúmina y derivan de los dominios de unión a la albúmina de la proteína bacteriana G de la cepa G148 de *Streptococcus*, aunque se modifican como se describe en el presente documento para proporcionar propiedades inmunológicas deseables, por ejemplo, inmunogenicidad reducida. Dichos ABD se describen en la solicitud publicada PCT. n.º WO 2012/004384. Como tales, los péptidos con ABD contemplados para los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento son superiores a los que tienen la secuencia de unión a la albúmina según lo descrito por Jonsson *y col.* (*Protein Eng. Design & Selection*, 2008, 21:515-527), y los péptidos con ABD descritos más detalladamente en la solicitud publicada PCT n.º WO2009/016043. Al polipéptido con dominio de unión a la albúmina descrito en el presente documento se fusiona una leptina o un análogo o fragmento activo de la misma para crear el polipéptido modificado por ingeniería genética descrito en el presente documento. Un polipéptido con dominio de unión a la albúmina adecuado para la conjugación o fusión con un compuesto de leptina puede comprender la secuencia de aminoácidos de ABD que comprende la secuencia seleccionada de:

fórmula (i) LA X3 AK X6 X7 AN X10 ELD X14 YGVSDF YKRLI X26 KAKT VEGVEALK X39 X40 IL X43 X44 LP
(SEQ ID NO: 300)

en la que, independientemente entre sí,

X3 se selecciona entre E, S, Q y C;

X6 se selecciona entre E, S y C;

X7 se selecciona entre A y S;

X10 se selecciona entre A, S y R;

X14 se selecciona entre A, S y C;

X26 se selecciona entre D y E;

X39 se selecciona entre D y E;

X40 se selecciona entre A y E;

X43 se selecciona entre A y K;

X44 se selecciona entre A, S y E;

la leucina de la posición 45 está presente o ausente; y

la prolina de la posición 46 está presente o ausente; y

la fórmula (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia definida en (i),

con la condición de que X₇ no sea L, E o D;

o como alternativa,

con la condición de que la secuencia de aminoácidos no esté definida por la siguiente secuencia, como se define en la solicitud publicada PCT n.º WO 2009/016043: LAEAK X_a X_b A X_c X_d EL X_e KY GVSD X₅ YK X₈ X₉ I X₁₁ X₁₂ A X₁₄ TVEGV X₂₀ AL X₂₃ X₂₄ X₂₅ ILAALP (SEQ ID NO: 679)

en la que

independientemente entre sí,

X_a se selecciona entre V y E;

X_b se selecciona entre L, E y D;

X_c se selecciona entre N, L e I;

X_d se selecciona entre R y K;

X_e se selecciona entre D y K; y

X₅ se selecciona entre Y y F;

X₈ se selecciona entre N, R y S;

X₉ se selecciona entre V, I, L, M, F e Y;

X₁₁ se selecciona entre N, S, E y D;

X₁₂ se selecciona entre R, K y N;

X₁₄ se selecciona entre K y R;

X₂₀ se selecciona entre D, N, Q, E, H, S, R y K;

X₂₃ se selecciona entre K, I y T;

X₂₄ se seleccione de A, S, T, G, H, L y D; y

X₂₅ se selecciona entre H, E y D.

En una realización adicional del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con el primer aspecto anterior - la fórmula (i) o (ii), X₆ es E. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₃ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₃ es E. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₇ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₄ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₄ es C. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₀ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₀ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₀ es R. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₂₆ es D. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₃₉ es D. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₃₉ es E. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₄₀ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₄₃ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₄₄ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₄₄ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, la leucina de la posición 45 está presente o ausente. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, la prolina de la posición 46 está ausente.

En una realización preferida adicional, el polipéptido con dominio de unión a la albúmina adecuado para la conjugación o fusión de un compuesto de leptina puede comprender la secuencia de aminoácidos de ABD seleccionada de:

la fórmula (iii) LA X₃ AK X₆ X₇ AN X₁₀ ELD X₁₄ YGVSDF YKRLIDKAKT VEGVEALKDA ILAALP (SEQ ID NO: 678) en la que, independientemente entre sí,

X₃ se selecciona entre E, S, Q y C;

X₆ se selecciona entre E, S y C;

X₇ se selecciona entre A y S;

X₁₀ se selecciona entre A, S y R;

X₁₄ se selecciona entre A, S y C;

la leucina de la posición 45 está presente o ausente; y

la prolina de la posición 46 está presente o ausente; y

la fórmula (iv) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia definida en (iii),

con la condición de que X₇ no sea L, E o D;

o como alternativa,

- 5 con la condición de que la secuencia de aminoácidos no esté definida por la siguiente secuencia, como se define en la solicitud publicada PCT n.º WO 2009/016043: LAEAK X_a X_b A X_c X_d EL X_e KY GVSD X₅ YK X₈ X₉ I X₁₁ X₁₂ A X₁₄ TVEGV X₂₀ AL X₂₃ X₂₄ X₂₅ ILAALP (SEQ ID NO: 679)
en la que
independientemente entre sí,

- 10 X_a se selecciona entre V y E;
X_b se selecciona entre L, E y D;
X_c se selecciona entre N, L e I;
X_d se selecciona entre R y K;
X_e se selecciona entre D y K; y
15 X₅ se selecciona entre Y y F;
X₈ se selecciona entre N, R y S;
X₉ se selecciona entre V, I, L, M, F e Y;
X₁₁ se selecciona entre N, S, E y D;
X₁₂ se selecciona entre R, K y N;
20 X₁₄ se selecciona entre K y R;
X₂₀ se selecciona entre D, N, Q, E, H, S, R y K;
X₂₃ se selecciona entre K, I y T;
X₂₄ se selecciona de A, S, T, G, H, L y D; y
X₂₅ se selecciona entre H, E y D.

- 25 En una realización adicional del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto - fórmula (iii) o (iv), X₆ es E. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₃ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₃ es E. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₇ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₄ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₄ es C. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₀ es A. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₀ es S. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, X₁₀ es R. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto, la leucina de la posición 45 está presente o ausente. En una realización adicional, la prolina C-terminal está presente. En una realización
35 adicional, la prolina está ausente.

- En una realización adicional de una cualquiera de las fórmulas (i) a (iv), el ABD comprende un uno o más aminoácidos N-terminales de protección con capuchón de las hélices, y en una realización adicional, el aminoácido de protección con capuchón de las hélices puede ser serina, o puede ser glicina-serina. Por consiguiente, para cada secuencia de dominio de unión a la albúmina que se desvela en el presente documento, incluyendo las de las figuras
40 y la lista secuenciada, también contempladas específicamente para todos los aspectos desvelados en el presente documento en el polipéptido modificado por ingeniería genética, son dominios de unión a la albúmina correspondientes al ABD de una cualquiera de las fórmulas (i) a (iv) contenidas en el mismo, sus Ser-ABD, Gly-Ser-ABD, Gly-ABD, Ala-ABD y sus secuencias des-prolina C-terminal.

- 45 Por tanto, también se engloban las variantes modificadas de (i) o (iii), que son tales que la secuencia resultante es al menos un 95 % idéntica a una secuencia que pertenece a la clase definida por (i) o (iii). Por ejemplo, es posible que un resto de aminoácido que pertenece a un cierto grupo funcional de restos de aminoácidos (por ejemplo, hidrófobo, hidrófilo, polar, etc.) pueda intercambiarse por otro resto de aminoácido del mismo grupo funcional.

- La clase anteriormente definida de polipéptidos con ABD relacionado con la secuencia que tienen una afinidad de unión por la albúmina se deriva de una secuencia de polipéptido original común, que se pliega en un dominio haz de tres hélices alfa. Más específicamente, los polipéptidos descritos anteriormente se derivan de un modelo de construcción basado en una estructura de un complejo entre la albúmina sérica y el dominio de unión a la albúmina G148-GA3 (Lejon y col., *J. Biol. Chem.* 279:42924-8, 2004), así como análisis de las propiedades de unión y estructurales de una serie de variantes mutacionales de la secuencia del polipéptido original común. La secuencia de aminoácidos definida anteriormente de una cualquiera de las fórmulas (i) a (iv) comprende sustituciones de
55 aminoácidos, en comparación con la secuencia del polipéptido original, que dan como resultado una clase de polipéptidos que se espera que se plieguen en un dominio de haz de tres hélices casi idéntico. Aunque la secuencia del polipéptido original ya comprende una superficie de unión para la interacción con la albúmina, esa superficie de unión está modificada por algunas de las sustituciones de acuerdo con la definición anterior. Las sustituciones de acuerdo con la definición anterior proporcionan una capacidad de unión a la albúmina mejorada en comparación con la secuencia del polipéptido original. De manera importante y sorprendente, las sustituciones de acuerdo con la definición anterior proporcionan propiedades inmunológicas mejoradas, además de conservar y/o mejorar la afinidad fuerte por la albúmina.
- 60

Por consiguiente, los polipéptidos de unión a la albúmina de acuerdo con el primer aspecto de la divulgación presentan un conjunto de características que, por ejemplo, los hacen adecuados para su uso como parejas de fusión o conjugación para moléculas terapéuticas de administración humana. De manera importante y sorprendente, los polipéptidos de unión a la albúmina de acuerdo con la presente divulgación demuestran, por ejemplo, en comparación con los polipéptidos de unión a la albúmina relacionados, tales como el dominio de unión a la albúmina G148-GA3 y los polipéptidos de unión a la albúmina desvelados en el documento WO09/016043, al menos cinco de las seis siguientes características:

(1) Los polipéptidos muestran una superficie diferente en comparación con, por ejemplo, G148-GA3 y otros dominios de unión a la albúmina derivados de bacterias. La diferencia puede disminuir o eliminar cualquier riesgo de reacciones de anticuerpos en un sujeto, tal como un ser humano, que haya sido expuesto previamente a dichas proteínas bacterianas.

(2) Los polipéptidos comprenden menos epítomos T potenciales que, por ejemplo, G148-GA3 y otras variantes mutacionales relacionadas, pero diferentes, de la secuencia del polipéptido original común, y por lo tanto, muestran una inmunogenicidad baja y/o inferior cuando se administran a un sujeto, tal como un ser humano.

(3) Los polipéptidos muestran una menor reactividad con los anticuerpos circulantes cuando se administran a un sujeto, tal como un ser humano. Por tanto, mediante sustituciones de aminoácidos en la superficie de los polipéptidos expuestos a anticuerpos circulantes, es decir, en la superficie de los polipéptidos que no participa en la interacción de unión con la albúmina, la reactividad cruzada del anticuerpo se reduce en comparación con, por ejemplo, la reactividad cruzada del anticuerpo causada por G148-GA3 medida en un conjunto de sueros humanos de ensayo.

(4) Los polipéptidos tienen una alta capacidad de unión a la albúmina, tanto en términos de una mayor afinidad de unión, como se define por un valor de K_D , como en términos de una velocidad de disociación más lenta, como se define por un valor de K_{dis} , en comparación con, por ejemplo, polipéptidos de unión a la albúmina naturales conocidos, tales como los dominios de unión a la albúmina derivados de proteínas bacterianas.

(5) Los polipéptidos comprenden menos restos de aminoácidos que están asociados con problemas de estabilidad de los polipéptidos que, por ejemplo, polipéptidos de unión a la albúmina naturales conocidos, tales como los dominios de unión a la albúmina derivados de proteínas bacterianas. Por tanto, los polipéptidos comprenden, por ejemplo, sin metioninas o triptófanos propensos a la oxidación, y solo una asparagina.

(6) Los polipéptidos tienen una estabilidad estructural superior, como se define por un punto de fusión superior a 55 °C, en comparación a los polipéptidos de unión a la albúmina anteriores, tales como los desvelados en el documento WO09/016043.

En una realización, el polipéptido de unión a la albúmina del conjugado/fusiones de acuerdo con el primer aspecto presenta las seis de las características enumeradas anteriormente. En otra realización, el polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con el primer aspecto muestra, cuando se une a la albúmina, un perfil más hidrófilo que, por ejemplo, los polipéptidos de unión a la albúmina anteriores, tales como los desvelados en el documento WO09/016043. La superficie del polipéptido de unión a la albúmina que se expone al entorno cuando el polipéptido interactúa con la albúmina comprende menos restos de aminoácidos que confieren hidrofobicidad a la superficie.

El péptido con ABD se une a la albúmina con un valor K_D de la interacción que es, como máximo, de 1×10^{-6} M y aún más preferentemente, como máximo, de 1×10^{-9} M (afinidad aún más fuerte). Más preferentemente, el valor K_D de la interacción es, como máximo, de 1×10^{-10} M, incluso más preferentemente, como máximo, 1×10^{-11} M, todavía incluso más preferentemente, como máximo, 1×10^{-12} M, y aún más es, como máximo, de 1×10^{-13} M. Los valores son más preferentemente para la afinidad a la albúmina sérica humana ("HSA").

En realizaciones de la presente invención en las que el motivo "forma parte de un dominio de proteína de haz de tres hélices", esto pretende significar que la secuencia del motivo de unión a la albúmina se "inserta" en o "injerta" sobre o "fusiona" a la secuencia del dominio de haz de tres hélices natural (o, de lo contrario, original), de modo que el motivo reemplaza un motivo estructural similar en el dominio original. Por ejemplo y sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que el motivo constituye dos de las tres hélices de un haz de tres hélices, y puede reemplazar a dicho motivo de dos hélices dentro de cualquier haz de tres hélices. Se realiza la sustitución de dos hélices del dominio de haz de tres hélices por las dos hélices del motivo desveladas en el presente documento para no afectar a la estructura básica del polipéptido. Es decir, el plegamiento general de la estructura principal del polipéptido de acuerdo con esta realización de la invención será esencialmente el mismo que el del dominio de la proteína del haz de tres hélices del que forma parte, por ejemplo, que tiene los mismos elementos de estructura secundaria en el mismo orden, etc. Por lo tanto, un motivo útil para los polipéptidos modificados por ingeniería genética en el presente documento puede formar parte de un dominio de haz de tres hélices si el polipéptido de acuerdo con esta realización tiene el mismo pliegue que el dominio original, lo que implica que las propiedades estructurales básicas son compartidas, dando lugar esas propiedades, por ejemplo, a espectros de CD similares.

Las expresiones "unión a la albúmina" y "afinidad de unión a la albúmina", como se usan en la presente memoria descriptiva, se refieren a una propiedad de un polipéptido que se puede ensayar, por ejemplo, mediante el uso de la

tecnología de resonancia de plasmón superficial, tal como en un instrumento Biacore. Por ejemplo, como se describe en los siguientes ejemplos, la afinidad de unión a la albúmina se puede ensayar en un experimento en el que la albúmina, o un fragmento de la misma, se inmoviliza en un chip sensor del instrumento, y la muestra que contiene el polipéptido que se va a ensayar se pasa por la chip. Como alternativa, el polipéptido que se va a ensayar se inmoviliza en un chip sensor del instrumento, y una muestra que contiene albúmina, o un fragmento de la misma, se pasa por el chip. La albúmina puede, en este sentido, ser una la albúmina sérica de un mamífero, tal como seroalbúmina humana. El experto puede luego interpretar los resultados obtenidos mediante dichos experimentos para establecer al menos una medida cualitativa de la afinidad de unión del polipéptido por la albúmina. Si se desea una medida cuantitativa, por ejemplo, para determinar un valor de K_D para la interacción, también se pueden usar procedimientos de resonancia de plasmón de superficie. Los valores de unión pueden definirse, por ejemplo, en un instrumento Biacore2000 (GE Healthcare). La albúmina se inmoviliza adecuadamente en un chip sensor de la medición, y las muestras del polipéptido cuya afinidad se va a determinar se preparan mediante dilución en serie y se inyectan. Los valores de K_D se pueden calcular a partir de los resultados usando, por ejemplo, el modelo de unión de Langmuir 1: 1 del programa informático BIAevaluation 4.1 proporcionado por el fabricante del instrumento (GE Healthcare).

En una realización, el polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto se une a la albúmina de manera que el valor de k_{dis} de la interacción es, como máximo, de $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, tal como, como máximo, de $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$.

En otra realización, la secuencia de aminoácidos del polipéptido de unión a la albúmina se selecciona de una cualquiera de SEQ ID NO: SEQ ID NO:301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462, 463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592. Más específicamente, la secuencia de aminoácidos se selecciona de SEQ ID NO: 304-305, SEQ ID NO: 307-308, SEQ ID NO: 310-311, SEQ ID NO: 313-314, SEQ ID NO: 316-317, SEQ ID NO: 319-320, SEQ ID NO: 322-323, SEQ ID NO: 325-326, SEQ ID NO: 328-329, SEQ ID NO: 331-332, SEQ ID NO: 334-335, SEQ ID NO: 337-338, SEQ ID NO: 341-342 y SEQ ID NO: 349-350.

En una realización, el polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con este aspecto comprende además uno o más restos de aminoácidos adicionales situados en el extremo N y/o C de la secuencia definida en (i) o (iii). Estos restos de aminoácidos adicionales pueden desempeñar un papel en la potenciación de la unión de la albúmina por el polipéptido, y en la mejora de la estabilidad conformacional del dominio de unión a la albúmina plegado, pero pueden servir igualmente para otros fines, relacionados, por ejemplo, con uno o más de entre producción, purificación, estabilización *in vivo* o *in vitro*, acoplamiento, marcaje o detección del polipéptido, así como cualquier combinación de los mismos. Dichos restos de aminoácidos adicionales pueden comprender uno o más restos de aminoácidos añadidos para fines de acoplamiento químico, por ejemplo, a un HD1.

Los aminoácidos directamente precedentes o posteriores a la hélice alfa en el extremo N o C de la secuencia de aminoácidos (i) o (iii) pueden, por tanto, en una realización, afectar a la estabilidad conformacional. Un ejemplo de un resto de aminoácido que puede contribuir a mejorar la estabilidad conformacional es un resto de serina colocado en el extremo N de la secuencia de aminoácidos (i) o (iii) como se ha definido anteriormente. El resto de serina N-terminal puede, en algunos casos, formar una caja de protección con capuchón S-X-X-E canónico, mediante la inclusión de unión de hidrógeno entre el oxígeno gamma de la cadena lateral de la serina y la estructura principal de NH del polipéptido del resto de ácido glutámico. Esta protección con capuchón N-terminal puede contribuir a la estabilización de la primera hélice alfa del dominio de tres hélices que constituye el polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con el primer aspecto de la divulgación.

Por tanto, en una realización, los aminoácidos adicionales comprenden al menos un resto de serina en el extremo N del polipéptido. En otras palabras, la secuencia de aminoácidos está precedida por uno o más restos de serina. En otra realización del polipéptido de unión a la albúmina, los aminoácidos adicionales comprenden un resto de glicina en el extremo N del polipéptido. Se entiende que la secuencia de aminoácidos (i) o (iii) puede estar precedida por uno, dos, tres, cuatro o cualquier número adecuado de restos de aminoácidos. Por tanto, la secuencia de aminoácidos puede estar precedida por un solo resto de serina, un solo resto de glicina o una combinación de los dos, tal como una combinación de glicina-serina (GS) o una combinación de glicina-serina-serina (GSS). Los ejemplos de polipéptidos de unión a la albúmina que comprenden restos amino adicionales en el extremo N se exponen en SEQ ID NO: 445-463, tal como en SEQ ID NO: 445-448 y SEQ ID NO: 462-463. En otra realización más, los restos de aminoácidos adicionales comprenden un ácido glutámico en el extremo N del polipéptido según lo definido por la fórmula de secuencia (i) o (iii).

De manera similar, la protección con capuchón C-terminal se puede aprovechar para mejorar la estabilidad de la tercera hélice alfa del dominio de tres hélices que constituye el polipéptido de unión a la albúmina. El resto de prolina C-terminal presente en el extremo C de la secuencia de aminoácidos definida en (i) o (iii) puede funcionar, al menos en parte, como un resto de protección con capuchón. Un resto de lisina que sigue al resto de prolina en el extremo C puede contribuir a la estabilización adicional de la tercera hélice del polipéptido de unión a la albúmina, mediante la unión de hidrógeno del grupo amino epsilon del resto de lisina y los grupos carbonilo de los aminoácidos ubicados dos y tres restos antes de la lisina en la estructura principal del polipéptido, por ejemplo, los grupos carbonilo de los restos de leucina y alanina de la secuencia de aminoácidos definida en (i) o (iii). Por tanto, en una realización, los

aminoácidos adicionales comprenden un resto de lisina en el extremo C del polipéptido.

Como se ha analizado anteriormente, los aminoácidos adicionales pueden estar relacionados con la producción del polipéptido de unión a la albúmina. En particular, uno o más restos de aminoácidos opcionales que siguen a la prolina C-terminal pueden proporcionar ventajas cuando el polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con el primer aspecto se produce por síntesis química de péptidos. Dichos restos de aminoácidos adicionales pueden, por ejemplo, prevenir la formación de sustancias no deseadas, tales como la dicetopiperazina en la etapa de dipéptido de la síntesis. Un ejemplo de dicho resto de aminoácido es la glicina. Por tanto, en una realización, los aminoácidos adicionales comprenden un resto de glicina en el extremo C del polipéptido, siguiendo directamente al resto de prolina o siguiendo a un resto de lisina y/o glicina adicional como se explica anteriormente.

Los ejemplos de polipéptidos de unión a la albúmina que comprenden restos de aminoácidos adicionales en el extremo C se exponen en SEQ ID NO: 445-450, tal como en SEQ ID NO: 449-450. El experto en la materia conoce los procedimientos para realizar la modificación C-terminal, tal como mediante diferentes tipos de matrices prefabricadas para la síntesis de péptidos.

En otra realización, los restos de aminoácidos adicionales comprenden un resto de cisteína en el extremo N y/o C del polipéptido. Dicho resto de cisteína puede preceder y/o seguir directamente a la secuencia de aminoácidos como se define en (i) o (iii) o puede preceder y/o seguir a cualquier otro resto de aminoácido adicional como se describe anteriormente. Los ejemplos de polipéptidos de unión a la albúmina que comprenden un resto de cisteína en el extremo N y/o C de la cadena polipeptídica se exponen en SEQ ID NO: 449-450 (C-terminal). Mediante la adición de un resto de cisteína a la cadena polipeptídica, se puede obtener un grupo tiol para la conjugación dirigida al sitio del polipéptido de unión a la albúmina. Como alternativa, se puede introducir un resto de selenocisteína en el extremo C de la cadena polipeptídica, de manera similar a la introducción de un resto de cisteína, para facilitar la conjugación específica del sitio (Cheng y col., *Nat Prot* 1:2, 2006).

En una realización, el polipéptido de unión a la albúmina no comprende más de dos restos de cisteína. En otra realización, el polipéptido de unión a la albúmina comprende no más de un resto de cisteína.

En otra realización, los restos de aminoácidos adicionales del polipéptido de unión a la albúmina comprenden un "marcador" para la purificación o detección del polipéptido, tal como un marcador de hexahistidilo (His₆), (SEQ ID NO: 34) o un marcador "myc" ("c-Myc") o una marcador "FLAG" para la interacción con anticuerpos específicos del marcador y/o para su uso en la purificación. El experto es consciente de otras alternativas.

Debido a la presencia de un motivo de unión a la albúmina, el péptido con ABD se une a la albúmina con un valor de K de la interacción que es, como máximo, de 1×10^{-6} M y aún más preferentemente, como máximo, de 1×10^{-9} M (afinidad aún más fuerte). Más preferentemente, el valor de K de la interacción es, como máximo, de 1×10^{-10} M, incluso más preferentemente, como máximo, 1×10^{-11} M, todavía incluso más preferentemente, como máximo, 1×10^{-12} M, y aún más es, como máximo, de 1×10^{-13} M.

Las secuencias de polipéptidos con dominio de unión a la albúmina individuales adecuados para la fusión con los péptidos con dominio hormonal activos como se describen en el presente documento son superiores a las presentadas en Jonsson y col. (Id.) y en el documento WO09/016043. Los compuestos seleccionados se desvelan en la siguiente Tabla 1. Véase también la solicitud publicada PCT. n.º WO 2012/004384. En el presente documento, también se describe un polipéptido de unión a la albúmina que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad del 95 % o superior a una secuencia seleccionada entre SEQ ID NO: 301-452, SEQ ID NO: 454-463 y SEQ ID NO: 500-593. En realizaciones particulares, la secuencia del polipéptido de unión a la albúmina se selecciona entre SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 502, y secuencias que tienen una identidad del 95 % o superior. En otras realizaciones de la invención, la secuencia del polipéptido de unión a la albúmina se selecciona entre SEQ ID NO: 455-460, 462 y 463 y secuencias que tienen una identidad del 95 % o superior. En otras realizaciones adicionales, la secuencia del polipéptido de unión a la albúmina se selecciona de SEQ ID NO: 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-591 y secuencias que tienen una identidad del 95 % o superior.

Las especies de ABD ilustrativas incluyen, pero sin limitación, los compuestos expuestos en la siguiente Tabla 1 y en los ejemplos.

Tabla 1. Péptidos con ABD seleccionados

Designación	Secuencia de péptidos con ABD	SEQ ID NO:
PEP07271	GSSLASAKEAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	455
PEP07554	GSSLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	456
PEP07912	GLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	457
PEP07914	GLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	458
PEP07911	GLASAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	459
PEP07834	ALASAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	460

(continuación)

Designación	Secuencia de péptidos con ABD	SEQ ID NO:
PEP07983	GSLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	462
PEP07986	GSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	463
PEP08185	GSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	448
	LAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	313
	SLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	500
	LAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	501
	SLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	502
	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	503
	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	504
	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	505
	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	506
	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	507
	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	508
	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	509
	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	510
	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	511
	LAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	512
	SLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	513
	GSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	514
	LAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	521
	SLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	522
	GSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	523
	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	524
	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	525
	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEAILAALP	526
	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	527
	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	528
	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	529
	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	530
	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	531
	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	532
	LAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	536
	SLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	537
	GSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	538
	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	539
	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	540
	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	541
	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	542
	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	543
	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	544
	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	545
	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	546
	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	547
	LAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	551
	SLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	552
	GSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	553
	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	554
	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	555
	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	556
	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	557
	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	558
	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	559

(continuación)

Designación	Secuencia de péptidos con ABD	SEQ ID NO:
	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	560
	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	561
	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	562
	LAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	566
	SLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	567
	GSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	568
	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	569
	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	570
	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	571
	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	572
	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	573
	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	574
	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	575
	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	576
	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	577
	LAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	581
	SLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	582
	GSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	583
	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	584
	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	585
	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	586
	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	587
	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	588
	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	589
	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	590
	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	591
	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	592

En realizaciones de polipéptidos modificados por ingeniería genética preferidos, el ABD comprende LAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP (SEQ ID NO: 313), y sus formas de secuencias de ABD extendidas N-terminalmente que incluyen SLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP (SEQ ID NO: 500) y GSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP (SEQ ID NO: 463; PEP07986). La serina de la posición 2 está protegiendo con capuchón la secuencia, elevando la T_f aproximadamente 2 °C en comparación con tener una glicina o una alanina en esta posición.

En realizaciones de polipéptidos modificados por ingeniería genética preferidos en los que se desea la conjugación con Cys, el ABD preferido comprende LAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG (SEQ ID NO: 501) y sus formas de secuencias de ABD extendidas N-terminalmente que incluyen SLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG (SEQ ID NO: 502) y GSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG (SEQ ID NO: 448; PEP08185).

En una realización de los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento, particularmente los que terminan en su extremo C con prolina u otro aminoácido conocido por racemizarse durante la síntesis peptídica, se puede añadir una glicina al extremo C para contrarrestar posibles problemas con la racemización del resto de aminoácido C-terminal. Como alternativa, el aminoácido C-terminal puede, en su forma amidada (grupo alfa-amino), por ejemplo, prolina frente a amida de prolina, en lugar de terminar con una glicina. Sin embargo, si se desea que el polipéptido amidado se produzca por síntesis recombinante en lugar de química, entonces la amidación del aminoácido C-terminal se puede realizar mediante varios procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, el uso de la enzima PAM amidante.

El ABD del presente documento completamente se pliega de manera reversible, es decir, que puede ser desnaturalizado y volverse a plegar espontáneamente a la estructura terciaria activa deseada. Esto se evaluó mediante un análisis de espectros de dicroísmo circular, por ejemplo, de SEQ ID NO: 463 del ABD, en el que se compara un espectro tomado a 20 °C (estado plegado) y un segundo espectro tomado después de calentar hasta 90 °C (desnaturalización por calor) un tercer espectro tomado tras el retorno a los 20 °C (estado replegado). Durante este procedimiento, se puede determinar la T_f .

Otro aspecto de los polipéptidos modificados por ingeniería genética es que el ABD puede proporcionar un aumento

de la solubilidad en solución acuosa de una variante de leptina muy poco o poco soluble. Esta propiedad puede ser conferida por el propio ABD o debido al complejo resultante del polipéptido modificado por ingeniería genética unido a la albúmina altamente soluble *in vivo* o *in vitro*, cuya asociación aumenta la solubilidad del polipéptido modificado por ingeniería genética en solución acuosa. Por tanto, en una realización de este aspecto adicional, se proporciona una composición que comprende un compuesto de leptina o de análogo de leptina que tiene en sí una solubilidad en agua no superior a 1 mg/ml o no superior a 2 mg/ml o no superior a 5 g/ml, acoplado covalentemente a un dominio de unión a la albúmina como una proteína de fusión o conjugado como se describe en el presente documento, en el que el compuesto y el polipéptido de unión a la albúmina, la proteína de fusión o el conjugado están acoplados covalentemente y la solubilidad del polipéptido modificado por ingeniería genética es mayor que la del compuesto de leptina o de análogo de leptina nativo sin fusionar (o no conjugado).

Unión a la albúmina. La albúmina sérica es la proteína más abundante en los sueros de mamífero (40 g/l; aproximadamente 0,7 mM en seres humanos) en los que se une una variedad de moléculas que incluyen, entre otras, lípidos y bilirrubina (Peters T, 1985, *Advances in Protein Chemistry* 37:161). Se ha observado que la semivida de la albúmina sérica es directamente proporcional al tamaño del animal, de modo que, por ejemplo, la albúmina sérica humana (HSA) tiene una semivida de 19 días y la albúmina sérica de conejo tiene una semivida de aproximadamente 5 días (McCurdy T. R. y col., *J. Lab. Clin. Med.* 143:115,2004). La albúmina sérica humana está ampliamente distribuida en todo el cuerpo, en particular, en los compartimentos intestinal y sanguíneo, en los que participa principalmente en el mantenimiento de la osmolaridad. Estructuralmente, las albúminas son proteínas monocatenarias que comprenden tres dominios homólogos y un total de 584 o 585 aminoácidos (Dugaiczky L. y col., 1982, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 79:71). Las albúminas contienen 17 puentes disulfuro y un solo tiol reactivo, C34, pero carecen de fracciones de carbohidratos unidos a N y unidos a O (Peters, 1985, Id.; Nicholson J. P. y col., 2000, *Br J Anaesth* 85:599). La falta de glicosilación simplifica la expresión recombinante de albúmina. Esta propiedad de la albúmina, junto con el hecho de que se conoce su estructura tridimensional (He, X. M. y Carter, DC, *Nature* 358:209 1992), la ha convertido en un candidato atractivo para su uso en proteínas de fusión recombinantes. Dichas proteínas de fusión, en general, combinan una proteína terapéutica (que se eliminaría rápidamente del cuerpo tras la administración de la proteína en sí) y una proteína plasmática (que presenta un aclaramiento lento natural) en una sola cadena polipeptídica. Véase, por ejemplo, Sheffield W. P., 2001, *Curr. Drug Targets Cardiovasc. Haematol. Disord.* 1:1). Dichas proteínas pueden proporcionar beneficios clínicos al requerir una inyección menos frecuente y niveles más altos de proteína terapéutica *in vivo*. Sin embargo, los polipéptidos modificados por ingeniería genética en el presente documento no están conjugados con albúmina, sino que contienen motivos que permiten la unión no covalente a la albúmina.

Semivida de la albúmina. Se ha observado que la semivida de la albúmina en diferentes especies generalmente se adhiere a la escala alométrica basada en el peso del animal. Por ejemplo, la semivida de la albúmina en ratones, rata, conejo y ser humano se ha estimado en 1, 1,9, 5,6 y 19 días, respectivamente. De hecho, el análisis de ajuste de potencia (Davies y Morris, 1993, *Pharm. Res.* (N.Y.) 10:1093-1095) proporciona la ecuación:

$$\text{Semivida de la albúmina (días)} = 3,75 * \text{peso corporal (kg)}^{0,368}.$$

Realizaciones adicionales. Se entiende que también se contempla que cada uno de los polipéptidos desvelados en el presente documento incluya (opcionalmente) una metionina en el extremo N en fase con el primer aminoácido natural del mismo. Por ejemplo, la metreleptina (leptina A100) consiste en leptina humana madura a la que se le ha añadido una metionina N-terminal, según lo desvelado en SEQ ID NO:20. De manera similar, se puede incluir un resto de metionina en el extremo N de cualquiera de las secuencias de aminoácidos y las fórmulas desveladas a lo largo del presente documento. Se entiende además que cuando aparece una Gly C-terminal en una secuencia polipeptídica modificada expuesta en el presente documento, el resto puede perderse durante la posterior amidación.

En algunas realizaciones, una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de la leptina o un derivado de leptina puede tener al menos un 50 %, por ejemplo, un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad de secuencia con respecto a la leptina original. En algunas realizaciones, la leptina original es una leptina expuesta en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 680. Por consiguiente, en algunas realizaciones, una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de la leptina o un derivado de leptina puede tener al menos un 50 %, por ejemplo, un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad de secuencia con respecto a cualquier leptina seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 23. En algunas realizaciones, una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de la leptina o un derivado de leptina puede tener al menos un 50 %, por ejemplo, un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de

identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 20. En algunas realizaciones, una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de la leptina o un derivado de leptina puede tener al menos un 50 %, por ejemplo, un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad de secuencia con respecto a cualquier leptina seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28 o SEQ ID NO: 29. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 20. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 50 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 680. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 o SEQ ID NO: 680. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 50 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 15. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 14 o SEQ ID NO: 15. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 50 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 32. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 32. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 50 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 33. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 33. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 50 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 11. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 10 o SEQ ID NO: 11. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 50 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 13. En algunas realizaciones, un análogo de leptina puede tener al menos un 90 % de identidad de secuencia con respecto a la leptina expuesta en SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 13. Además, se pueden diseñar, preparar y usar leptinas de acuerdo con la invención en las que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o incluso 21 aminoácidos de una leptina seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680; está/están sustituido/s con otro aminoácido, tal como un aminoácido conservativo o un aminoácido no conservativo, o está/están alterado/s de otra manera. Como se conoce en la técnica, el término "conservativa", en el contexto de las sustituciones de aminoácidos, se refiere a la sustitución que mantiene las propiedades del tipo de carga (por ejemplo, aniónica, catiónica, neutra, polar y similar), hidrofobicidad o hidrofiliadad, voluminosa (por ejemplo, contactos de tipo van der Waals y similares), y/o funcionalidad (por ejemplo, hidroxilo, amina, hidroxilo, amina, sulfhidrilo y similar). La expresión "no conservativa" se refiere a una sustitución de aminoácido que no es conservativa.

Además, como se entiende en la técnica, por ejemplo, las leptinas murinas, leptinas de rata, leptinas bovinas, leptinas porcinas y leptinas de macaco Rhesus, tales como las desveladas en el presente documento, son cada una de ellas esencialmente homólogas a las leptinas humanas; en particular, las formas maduras de estas leptinas son esencialmente homólogas a las leptinas maduras, y además, particularmente próximas a la parte del extremo N de la proteína. Se pueden preparar análogos de dichas leptinas, tales como la forma 1 de la leptina humana madura (SEQ ID NO: 16) y metreleptina (SEQ ID NO: 20) tal como sustituyendo, o alterando de otra forma, los restos de aminoácidos de una o más posiciones de dichas secuencias en las que se observan divergencias en una leptina madura de ratón, rata, bovina, porcina y de macaco Rhesus. Por ejemplo, las leptinas humanas maduras (por ejemplo, SEQ ID NO: 20) generan respuestas biológicas en, por ejemplo, ratones, rata y mono). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/28427, WO 2009/064298, US2007/0020284, US2008/0207512 y Murakami y col., 1995, *Biochem. Biophys. Res. Com.* 209: 944-952. Como las leptinas maduras humanas tienen actividad biológica en, por ejemplo, dichas especies, pueden diseñarse y prepararse leptinas en las que uno o más aminoácidos de las posiciones que son divergentes en la/s correspondiente/s posición/ones de una leptina procedente de una o más de dichas especies se sustituyen por aminoácido/s de dichas posiciones divergentes correspondientes.

Por ejemplo, usando una proteína leptina madura humana de acuerdo con SEQ ID NO: 16 en la que el primer aminoácido es valina y el aminoácido de la posición 146 es cisteína, se puede sustituir con otro aminoácido uno o más de los aminoácidos de las posiciones 32, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 89, 97, 100, 101, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138, 142 y 145 con el/los correspondiente/s aminoácido/s que se encuentra/n en la/s

correspondiente/s posición/ones de SEQ ID NO: 143 para diseñar, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención. Además, también se puede sustituir otro aminoácido, tal como un aminoácido conservativo o un aminoácido no conservativo, en una o más de las posiciones 32, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 89, 97, 100, 101, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138, 142 y 145 de, por ejemplo, SEQ ID NO:16 a fin de diseñar, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención.

Se pueden preparar leptinas adicionales basándose en la secuencia de la proteína leptina de rata madura (SEQ ID NO: 12). Véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/28427, US2007/0020284 y Murakami *y col.*, 1995, *Id.* La leptina de rata madura difiere de la forma 1 de la leptina humana madura (SEQ ID NO: 16) en las siguientes posiciones: 4, 32, 33, 35, 50, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 101, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138 y 145. Por consiguiente, en una o más de dichas posiciones de SEQ ID NO: 16, se puede sustituir el aminoácido que se encuentra en la/s posición/ones correspondientes de la leptina de rata madura (SEQ ID NO: 12) para diseñar, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención. Además, también se puede sustituir otro aminoácido, tal como un aminoácido conservativo o un aminoácido no conservativo, en una o más posiciones 4, 32, 33, 35, 50, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 101, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138 y 145 de, por ejemplo, SEQ ID NO: 16, fin de diseñar, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención.

Las posiciones de tanto la leptina de rata madura (SEQ ID NO: 12) como la forma 1 de la leptina murina madura (SEQ ID NO: 143) que divergen de la forma 1 de la leptina humana madura (SEQ ID NO: 16) son: 4, 32, 33, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138, 142 y 145. Por consiguiente, en una o más de dichas posiciones de SEQ ID NO: 16, se puede sustituir el aminoácido que se encuentra en la/s posición/ones correspondientes de la leptina de rata madura (SEQ ID NO: 12) o la secuencia de la forma 1 murina madura (SEQ ID NO: 143) a fin de diseñar, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención. Además, también se puede sustituir otro aminoácido, tal como un aminoácido conservativo o un aminoácido no conservativo, en una o más posiciones 4, 32, 33, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138, 142 y 145 para el diseño, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención.

Además, los aminoácidos que se encuentran en la leptina madura del macaco Rhesus (SEQ ID NO: 10) que divergen de la forma 1 de la leptina humana madura (SEQ ID NO: 16) son (con los restos de aminoácidos indicados entre paréntesis en una abreviatura de aminoácido de una letra): 8 (S), 35 (R), 48 (V), 53 (Q), 60 (I), 66 (I), 67 (N), 68 (L), 89 (L), 100 (L), 108 (E), 112 (D) y 118 (L). Debido a que las leptinas maduras humanas generan la respuesta biológica en monos, una leptina, tal como la forma 1 de la leptina humana madura (SEQ ID NO: 16) que tiene uno más de los aminoácidos divergentes de macaco Rhesus reemplazados por otro aminoácido, tal como los aminoácidos entre paréntesis, puede emplearse en diseñar, preparar y usar los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención. Debe señalarse que determinados aminoácidos divergentes de Rhesus son aquellos que se encuentran en, por ejemplo, la forma 1 de la leptina murina madura anterior (posiciones 35, 68, 89, 100 y 112). Por tanto, se pueden preparar leptinas en las que uno o más aminoácidos en las posiciones 4, 8, 32, 33, 35, 48, 50, 53, 60, 64, 66, 67, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138, 142 y 145 de, por ejemplo, la forma 1 de la leptina humana madura (SEQ ID NO: 16) se reemplazan por el/los correspondiente/s aminoácido/s en dicha/s posición/ones en leptinas murinas o de macaco Rhesus (por ejemplo, SEQ ID NO: 143 y/o SEQ ID NO: 10).

Se pueden preparar otras leptinas eliminando una parte de una secuencia de aminoácidos de leptina, con la condición de que dicha secuencia de aminoácido de leptina pueda generar una respuesta biológica. Dichas secuencias de aminoácidos de leptina son fragmentos activos de leptina. Por ejemplo, leptinas murinas maduras, leptinas de macaco Rhesus maduras, leptinas humanas maduras y leptinas de rata maduras, y otras leptinas, todas las cuales carecen de una secuencia señal de 21 aminoácidos en el extremo N que está presente en las formas de longitud completa sin procesar de dicha leptina.

Se pueden preparar los siguientes fragmentos activos de leptina de dichas leptinas maduras:

- (a) aminoácidos 98-146
- (b) aminoácidos 1-32
- (c) aminoácidos 40-116
- (d) aminoácidos 1-99 y (conectados a) 112-146
- (e) aminoácidos 1-99 y (conectados a) 112-146 que tienen uno o más de los aminoácidos 100-111 colocados entre los aminoácidos 99 y 112.

Además, también se pueden preparar dichos fragmentos activos de leptina en los que uno o más de los aminoácidos de las posiciones en, por ejemplo, la forma 1 de la leptina humana madura que están sustituidos con los aminoácidos que se encuentran en la/s posición/ones correspondiente/s que se encuentran en, por ejemplo, leptinas maduras de rata, murina, de mono, porcina y/o bovina como se ha desvelado anteriormente. Además, cualquier sustitución o alteración pueden estar en forma de aminoácidos alterados, tales como peptidomiméticos o aminoácidos D.

Además, la presente invención engloba polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética que comprenden una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de leptina o un derivado de leptina como se ha descrito anteriormente, en el que una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de leptina o un derivado de leptina se selecciona entre:

- 5 (a) la secuencia de aminoácidos 1-146 de una leptina seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676 y SEQ ID NO: 677; en las que un aminoácido diferente está sustituido en una o más de las siguientes posiciones y conserva la misma numeración (incluso en ausencia de un resto glutaminilo en la posición 28): 4, 32, 33, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 112, 118, 136, 138, 142 y 145;
- 10 (b) la secuencia de aminoácidos de la subparte (a) en la que el resto glutaminilo de la posición 28 está ausente;
- 15 (c) la secuencia de aminoácidos de las subpartes (a) o (b) en la que se añade un resto metionilo en el extremo N;
- 20 (d) una leptina que consiste en un fragmento de la secuencia de aminoácidos de (a), (b) o (c) seleccionados del grupo que consiste en:
 - (i) aminoácidos 98-146
 - (ii) aminoácidos 1-32
 - (iii) aminoácidos 40-116
 - (iv) aminoácidos 1-99 y 112-146
 - 25 (v) aminoácidos 1-99 y 112-146, en el que uno o más de los aminoácidos 100-111 está/n colocado/s entre los aminoácidos 99 y 112; y
 - (vi) la secuencia de aminoácidos de la subparte (i) en la que uno o más de los aminoácidos 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 118, 136, 138, 142 y 145 está sustituido con otro aminoácido;
 - 30 (vii) la secuencia de aminoácidos de la subparte (ii) en la que uno o más de los aminoácidos 4, 8 y 32 está sustituido con otro aminoácido;
 - (viii) la secuencia de aminoácidos de la subparte (iii) en la que uno o más de los aminoácidos 50, 53, 60, 64, 66, 67, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111 y 112 está/n sustituido/s con otro aminoácido;
 - 35 (ix) la secuencia de aminoácidos de la subparte (iv) en la que uno o más de los aminoácidos 4, 8, 32, 33, 35, 48, 50, 53, 60, 64, 66, 67, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 112, 118, 136, 138, 142 y 145 está/n sustituido/s con otro aminoácido; y
 - (x) la secuencia de aminoácidos de la subparte (v) en la que uno o más de los aminoácidos 4, 32, 33, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 118, 136, 138, 142 y 145 está/n sustituido/s con otro aminoácido;
 - 40 (xi) la leptina de cualquiera de las subpartes (i)-(x), en las que se ha añadido una metionina en el extremo N; y
- (e) la leptina de cualquiera de las subpartes (a) a (e) a la que se une una fracción química;
- (f) la leptina de la subparte (g) en la que dicha fracción química es una fracción polimérica hidrosoluble;
- 45 (g) una leptina de la subparte (f) en la que dicha fracción polimérica hidrosoluble es polietilenglicol;
- (h) una leptina de la subparte (f) en la que dicha fracción polimérica hidrosoluble es una fracción de poliaminoácido; e
- (i) una leptina de una cualquiera de las subpartes (e) a (h) en la que dicha fracción se une únicamente en el extremo N de dicha fracción de proteína.

Con respecto a lo anterior, las leptinas a las que se une una fracción química son derivados de leptinas. Se ha encontrado que la derivatización de leptinas mediante la unión de una o más fracciones químicas proporciona alguna ventaja en determinadas circunstancias, tales como el aumento de la estabilidad y el tiempo de circulación de la proteína terapéutica y la disminución de la inmunogenicidad y la propensión a, por ejemplo, generar anticuerpos neutralizantes y/o la incidencia de reacciones en el sitio de inyección. Véanse, por ejemplo, los documentos WO 98/28427, US2007/0020284, la patente de EE.UU. n.º 4.179.337, Davis y col., emitida el 18 de diciembre de 1979. Para una revisión, véase Abuchowski y col., en "ENZYMES AS DRUGS". (J. S. Holcberg y J. Roberts, eds. pág. 367-383 (1981)); Francis y col., Id. Por consiguiente, cuando se emplea una leptina derivatizada y un ABM o un ABD, se pueden generar ventajosamente polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de la invención que poseen las ventajas proporcionadas por ambas entidades.

Los derivados de leptina pueden constituir leptinas en las que se haya realizado una modificación química de uno o más de sus grupos de aminoácido laterales, átomos de α -carbono, grupo amino terminal o grupo de ácido carboxílico terminal. Una modificación química incluye, pero sin limitación, unir una o más fracciones químicas, crear nuevos enlaces y eliminar una o más fracciones químicas. Las modificaciones en los grupos de aminoácido laterales

incluyen, sin limitación, alquilación, acilación, formación de éster, formación de amida, acoplamiento de maleimida, acilación de grupos ϵ -amino de lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos de ácido glutámico o aspártico o carboxílico, y desaminación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de desamino, alquilo N-inferior, dialquilo N-inferior y N-acilo. Las modificaciones del amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de desamino, alquilo N-inferior, dialquilo N-inferior y N-acilo, tales como alquilalilos, alquilalilos ramificados, alquilaril-acilos. Las modificaciones en el grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de amida, alquilamida inferior, dialquilamida, arilamida, alquilarilamida y éster de alquilo inferior. el alquilo inferior es un alquilo C₁-C₄. Además, uno o más grupos laterales o grupos terminales, pueden protegerse con grupos protectores conocidos por el químico habitual experto en síntesis. El átomo de α -carbono de un aminoácido puede estar monometilado o dimetilado.

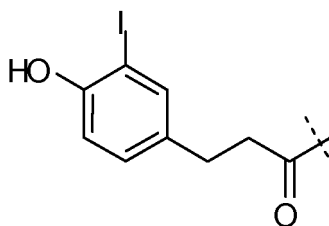
Dichos derivados incluyen leptinas conjugadas a una o más moléculas poliméricas hidrosolubles, tales como polietilenglicol ("PEG") o cadenas de ácidos grasos de diversas longitudes (por ejemplo, estearilo, palmitoilo, octanoilo), mediante la adición de poliaminoácidos, tales como poli-his, poli-arg, poli-lys y poli-ala, o mediante la adición de sustituyentes de moléculas pequeñas que incluyen alquilos cortos y alquilos restringidos (por ejemplo, ramificados, cíclicos, condensados, adamantilo) y grupos aromáticos. En algunas realizaciones, las moléculas poliméricas hidrosolubles pueden tener un peso molecular comprendido entre aproximadamente 500 Dalton a aproximadamente 60.000 Dalton.

Dichas conjugaciones poliméricas pueden producirse singularmente en el extremo N o el extremo C o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos en la secuencia de una leptina según lo desvelado en el presente documento. Como alternativa, pueden existir múltiples sitios de derivatización a lo largo de la secuencia de aminoácidos de dicha leptina. La sustitución de uno o más aminoácidos con lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína puede proporcionar sitios adicionales para la derivatización. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.824.784 y 5.824.778. En algunas realizaciones, una leptina puede conjugarse a una, dos o tres moléculas poliméricas.

En algunas realizaciones, las moléculas poliméricas hidrosolubles se unen a un grupo amino, carboxilo o tiol, y pueden estar unidas al extremo N o C, o a las cadenas laterales de lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína. Como alternativa, las moléculas poliméricas hidrosolubles pueden unirse a grupos diamina y dicarboxílicos. En algunas realizaciones, se conjuga una leptina a una, dos o tres moléculas de PEG a través de un grupo amino épsilon o un aminoácido lisina.

Los derivados de leptina incluyen también leptinas con alteraciones químicas en uno o más restos de aminoácidos. Dichas alteraciones químicas incluyen amidación, glucosilación, acilación, sulfatación, fosforilación, acetilación y ciclación. Las alteraciones químicas pueden producirse singularmente en los extremos N o C o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos de dentro de la secuencia de una leptina. En una realización, el extremo C de estos péptidos puede tener un grupo -OH o -NH₂ libre. En otra realización, el extremo N terminal puede estar protegido con un grupo isobutiloxycarbonilo, un grupo isopropiloxycarbonilo, un grupo *n*-butiloxycarbonilo, un grupo etoxycarbonilo, un grupo isocaproilo ("isocap"), un grupo octanilo, un grupo octilglicina (indicado como "G(Oct)" u "octilGly"), un grupo de ácido 8-aminooctanoico, un grupo dansilo y/o un grupo Fmoc. En algunas realizaciones, la ciclación puede ser a través de la formación de puentes disulfuro. Como alternativa, pueden existir múltiples sitios de alteración química a lo largo de la secuencia de aminoácidos de la leptina.

En determinadas realizaciones, las leptinas están químicamente alteradas para incluir un grupo de Bolton-Hunter. Se conocen en la técnica los reactivos de Bolton-Hunter ("Radioimmunoassay and related methods", A. E. Bolton y W. M. Hunter, Capítulo 26 de "HANDBOOK OF EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY", VOLUMEN I, IMMUNOCHEMISTRY, editado por D. M. Weir, Blackwell Scientific Publications, 1986), y pueden usarse para introducir fracciones de tipo tirosina con un enlace neutro, a través de grupos α -amino aminoterminales o grupos ϵ -amino de lisina. En algunas realizaciones, el extremo N terminal está modificado por ingeniería genética con un grupo de Bolton-Hunter. En algunas realizaciones, un resto interno de lisina está modificado por ingeniería genética con un grupo de Bolton-Hunter. En algunas realizaciones, pueden existir múltiples sitios de modificación de Bolton-Hunter a lo largo de la secuencia de aminoácidos de la leptina. Los reactivos de Bolton-Hunter usados para la modificación del polipéptido están disponibles en el mercado, pero sin limitación, reactivo de Bolton-Hunter hidrosoluble, sulfosuccinimidil-3-[4-hidrofénil]propionato (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL) y reactivo-2 de Bolton-Hunter, 3-(4-hidroxi-3-yodofénil)propionato de N-succinimidilo (Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón, n.º catálogo 199-09341). Se ilustra a continuación un grupo de Bolton-Hunter ilustrativo conjugado a través de un enlace amida a una leptina, en el que la línea discontinua pasa a través del enlace amida:



Las leptinas pueden yodarse (tal como radiomarcarse con ¹²⁵I) antes o después de la modificación de Bolton-Hunter.

A fin de preparar polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención, un derivado de leptina para su uso en la preparación de la misma puede incluir una o más modificaciones de un resto de aminoácido "no esencial". En el contexto de la invención, un resto aminoácido "no esencial" es un resto que se puede alterar, por ejemplo, derivatizarse, sin eliminar o reducir sustancialmente la actividad (por ejemplo, la actividad agonista) de la leptina. Los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de la invención pueden incluir derivatizaciones de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más restos de aminoácidos del resto de leptina; de estos, uno o más restos de aminoácidos pueden ser restos de aminoácidos no esenciales. Además, los polipéptidos de la invención pueden derivatizarse de manera que incluyen adiciones de al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más aminoácidos del resto de leptina sin eliminar o reducir sustancialmente la actividad del polipéptido. Además, dichos restos de aminoácidos no esenciales pueden sustituirse con un resto de aminoácido que es susceptible de derivatización como se describe a lo largo del presente documento.

Como se usa a lo largo del presente documento, "aminoácido", "resto de aminoácido" y similares se refieren a aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales y aminoácidos modificados. Salvo que se indique lo contrario, cualquier referencia a un aminoácido, general o específicamente por el nombre, incluye referencias a los estereoisómeros tanto D como L si su estructura permite dichas formas estereoisoméricas. Los aminoácidos naturales incluyen alanina (Ala), arginina (Arg), asparagina (Asn), ácido aspártico (Asp), cisteína (Cys), glutamina (Gln), ácido glutámico (Glu), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), leucina (Leu), lisina (Lys), metionina (Met), fenilalanina (Phe), prolina (Pro), serina (Ser), treonina (Thr), triptófano (Trp), tirosina (Tyr) y valina (Val). Los aminoácidos no naturales incluyen, pero sin limitación, homolisina, homoarginina, homoserina, ácido azetidincarboxílico, ácido 2-aminoadípico, ácido 3-aminoadípico, beta-alanina, ácido aminobutírico, ácido 2-aminobutírico, ácido 4-aminobutírico, ácido 6-aminocaproico, ácido 2-aminoheptanoico, ácido 2-aminoisobutírico, ácido 3-aminoisobutírico, ácido 2-aminopimélico, butilglicina terciaria, ácido 2,4-diaminoisobutírico, desmosina, ácido 2,2'-diaminopimélico, ácido 2,3-diaminopropiónico, N-etilglicina, N-etilasparagina, homoprolina, hidroxilisina, alo-hidrolisina, 3-hidroxiprolina, 4-hidroxiprolina, isodesmosina, alo-isoleucina, N-metilalanina, N-metilglicina, N-metilisoleucina, N-metilpantilglicina, N-metilvalina, naftalanina, norvalina, norleucina, ornitina, pentilglicina, ácido pipecólico y tioprolina. Los aminoácidos no naturales adicionales incluyen restos de aminoácido modificados que están bloqueados químicamente, de forma reversible o irreversible, o químicamente modificados en su grupo amino del extremo N o sus grupos de cadenas laterales, como, por ejemplo, aminoácidos D y L N-metilados o restos en los que los grupos funcionales de la cadena lateral están modificados químicamente con otro grupo funcional. Por ejemplo, los aminoácidos modificados incluyen metionina sulfóxido; metionina sulfona; ácido aspártico-(beta-metiléster), un aminoácido modificado por ingeniería genética de ácido aspártico; N-etilglicina, un aminoácido modificado por ingeniería genética de glicina; o alanina carboxamida, un aminoácido modificado por ingeniería genética de alanina. Los restos adicionales que se pueden incorporar se describen en Sandberg y col., *J. Med. Chem.* 41: 2481-91, 1998.

Como se ha mencionado anteriormente, las fracciones químicas adecuadas para dicha derivatización de leptinas y otros polipéptidos incluyen, por ejemplo, diversos polímeros hidrosolubles. Preferentemente, para uso terapéutico de la preparación del producto final, el polímero será farmacéuticamente aceptable. El experto en la materia será capaz de seleccionar el polímero deseado basándose en dichas consideraciones dependiendo de si el conjugado de polímero/proteína se usará terapéuticamente, y si es así, la dosis deseada, el tiempo de circulación, la resistencia a la proteólisis y otras consideraciones. Para los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética y las leptinas, puede determinarse la eficacia de la derivatización administrando la leptina derivatizada o el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética derivatizado, en la forma deseada (es decir, mediante bomba osmótica o, más preferentemente, mediante inyección o infusión, o, formulado además, para la administración oral, pulmonar o nasal, por ejemplo), y observar los efectos biológicos y las respuestas biológicas como se describe en el presente documento.

Dicho polímero hidrosoluble puede seleccionarse del grupo que consiste en, por ejemplo, polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1, 3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhidrido málico, poliaminoácidos (bien homopolímeros o copolímeros aleatorios) y dextrano o poli(n-vinil-pirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de óxido de polipropileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados y alcohol polivinílico. El propionaldehído de polietilenglicol puede tener ventajas en la fabricación debido a su estabilidad en agua. Asimismo, también se pueden usar succinato, estireno y almidón de hidroxietilo.

Los derivados de leptina usados en el diseño y la preparación de los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención pueden prepararse uniendo poliaminoácidos o aminoácidos puntuales ramificados a la fracción de leptina. Por ejemplo, el poliaminoácido puede ser un vehículo proteico adicional, tal como una fracción Fc, que puede servir para aumentar también la semivida en circulación de la leptina o del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética, además de las ventajas conseguidas mediante la unión de un ABM o un ABD. Además, se pueden seleccionar dichos poliaminoácidos del grupo que consiste en albúmina sérica (tal como albúmina de suero humano), un anticuerpo adicional o una parte del mismo (por ejemplo, la región Fc), u otros poliaminoácidos, por ejemplo, polilisinas. Como se indica a continuación, la localización de la unión del poliaminoácido puede ser en el extremo N de la fracción de leptina, o el extremo C, o en otros lugares entre ellos, y también pueden conectarse mediante una fracción "enlazadora" química a la leptina, tal como un enlazador

peptídico o un enlazador no peptídico.

El polímero puede tener cualquier peso molecular, y puede estar ramificado o no ramificado. Para el polietilenglicol, el peso molecular preferido es de entre aproximadamente 2 kilodalton (kDa) y aproximadamente 100 kDa (el término "aproximadamente" indica que, en las preparaciones de polietilenglicol, algunas moléculas pesarán más, algunas menos, que el peso molecular indicado) para facilitar la manipulación y la fabricación. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 2 kDa y aproximadamente 60 kDa. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 2 kDa y aproximadamente 40 kDa. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 40 kDa. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 10 kDa y aproximadamente 40 kDa. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 30 kDa. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 5 kDa y aproximadamente 20 kDa. En determinadas realizaciones, el polietilenglicol es de entre aproximadamente 10 kDa y aproximadamente 20 kDa. Se pueden usar otros tamaños, dependiendo del perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la liberación sostenida deseada, las características de solubilidad, los efectos, si los hay, sobre la actividad biológica, la facilidad en la manipulación, el grado o la ausencia de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol unido a una leptina y/o a un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética de la invención). Las consideraciones adicionales que pueden influir en la selección de un PEG de un determinado peso molecular que se puede unir a una leptina para generar un derivado de leptina de acuerdo con la invención incluyen la extensión en la que dicho PEG de peso molecular puede: mitigar la agregación y/o aumentar la solubilidad de la leptina y/o del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética, cuando está presente en una composición o formulación farmacéuticamente aceptable, o cuando se expone a fluidos o tejidos fisiológicos tras la administración a un sujeto (tal como mediante inyección); mitigar la incidencia de las reacciones en el sitio de inyección producidas por la administración de la leptina del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética tras la administración a un sujeto mediante inyección; mitigar la generación de anticuerpos neutralizantes que puedan aumentar frente a la leptina o al polipéptido diseñado mediante ingeniería genética como resultado de la administración de dicho polipéptido diseñado mediante ingeniería genética a un sujeto; y similares.

El número de moléculas poliméricas unidas de esta manera puede variar, y un experto en la materia será capaz de determinar el efecto resultante sobre la función. Se puede monoderivatizar, o se puede proporcionar para una di-, tri-, tetra- o alguna combinación de derivatización, con las mismas o diferentes fracciones químicas (por ejemplo, polímeros, tales como diferentes pesos de polietilenglicoles). La proporción de las moléculas poliméricas con respecto a las moléculas polipeptídicas diseñadas mediante ingeniería genética que se van a derivatizar variará, dependiendo de cómo varían sus concentraciones en la mezcla de reacción. En general, la relación óptima, en términos de eficacia de reacción en la que no existe exceso de leptina sin reaccionar (ni polipéptido diseñado mediante ingeniería genética, como puede ser el caso) o polímero, estará determinado por factores tales como el grado deseado de derivatización (por ejemplo, mono, di-, tri-, etc.), el peso molecular del polímero seleccionado, si el polímero está ramificado o no ramificado, y las condiciones de reacción.

Las fracciones químicas deben unirse a la leptina y/o al polipéptido diseñado mediante ingeniería genética teniendo en cuenta los efectos sobre los dominios funcionales o antigénicos de la leptina y/o el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética. Existen numerosos procedimientos de unión disponibles para los expertos en la materia. Por ejemplo, documento EP 0 401 384 (acoplamiento de PEG a G-CSF), véase también Malik y col., 1992, *Exp. Hematol.* 20:1028-1035 (notifican la pegilación de GM-CSF usando cloruro de tresilo). Por ejemplo, el polietilenglicol puede unirse covalentemente a través de restos de aminoácidos mediante un grupo reactivo, tal como, un grupo amino o carboxilo libre. Los grupos reactivos son aquellos a los que se puede unir una molécula de polietilenglicol activada. Los restos aminoácidos que tienen un grupo amino libre pueden incluir restos lisina y el resto aminoácido del extremo N. Aquellos que tienen un grupo carboxilo libre pueden incluir restos de ácido aspártico, restos de ácido glutámico y el resto aminoácido del extremo C. Se pueden usar también grupos sulfhidrilo como un grupo reactivo para unir la/s molécula/s de polietilenglicol. Para fines terapéuticos, se prefiere la unión a un grupo amino, tal como la unión al extremo N o al grupo lisina. Se debe evitar la unión a restos importantes para la unión al receptor si se desea la unión al receptor.

En determinadas realizaciones, el 1 a 30 o menos aminoácidos se seleccionan entre glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina, lisina, aspartato y glutamato. En una realización adicional, se desea la unión al receptor.

Se puede desear específicamente diseñar y preparar una leptina modificada químicamente en el extremo N para su uso en la preparación de los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de la invención. Usando el polietilenglicol como ilustración de las presentes composiciones, se puede seleccionar entre varias moléculas de polietilenglicol (según el peso molecular, ramificación, etc.), la proporción de moléculas de polietilenglicol a leptina o moléculas de polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética, según sea el caso, en la mezcla de reacción, el tipo de reacción de pegilación que se va a realizar, y el procedimiento de obtención de la proteína seleccionada pegilada en el extremo N. El procedimiento de obtención del preparado pegilado en el extremo N (es decir, separando esta fracción de otras fracciones monopegiladas si es necesario) puede ser mediante purificación del material pegilado en el extremo N de una población de moléculas de proteínas pegiladas. La modificación química selectiva en el extremo N puede realizarse mediante alquilación reductora que aprovecha las diferencias de reactividad entre los diferentes tipos de grupos amino primarios (lisina frente al extremo N) disponibles para la

derivatización en una determinada proteína. En las condiciones de reacción adecuadas, se consigue la derivatización sustancialmente selectiva de la proteína en el extremo N con un grupo carbonilo que contiene el polímero. Por ejemplo, se puede pegar la proteína del extremo N selectivamente realizando la reacción a un pH que permita aprovechar las diferencias de pK_a del grupo ϵ -amino de los restos de lisina y el del grupo α -amino del resto del extremo N de la proteína. Mediante dicha derivatización selectiva, se controla la unión de un polímero hidrosoluble a la proteína: la conjugación con el polímero tiene lugar de forma predominante en el extremo N de la proteína y no se produce modificación significativa de otros grupos reactivos, tales como grupos amino de la cadena lateral de lisina. Usando la alquilación reductora, el polímero hidrosoluble puede ser del tipo descrito anteriormente, y debería tener un solo aldehído reactivo para el acoplamiento con la proteína. Se puede usar polietilenglicol propionaldehído, que contiene un solo aldehído reactivo.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que tienen un enlazador, Por ejemplo, L1, como se describe en el presente documento, unido covalentemente a un dominio hormonal polipeptídico con un péptido ABD. En algunas realizaciones, un primer enlazador (L1) se une covalentemente a HD1 en el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética. En algunas realizaciones, el dominio hormonal polipeptídico (por ejemplo, HD1, como se describe en el presente documento) puede unirse covalentemente al péptido ABD mediante un enlazador peptídico. Cualquier enlazador es opcional; es decir, cualquier enlazador puede ser simplemente un enlace. Cuando está presente, la estructura química de un enlazador es irrelevante debido a que sirve principalmente como una función espaciadora. En una realización, el enlazador comprende de 1 a 30 o menos aminoácidos unidos por enlaces peptídicos. Los aminoácidos se pueden seleccionar de entre los 20 aminoácidos naturales. Como alternativa, los aminoácidos no naturales se pueden incorporar bien mediante síntesis química, modificación química posterior a la traducción o mediante incorporación *in vivo* mediante la expresión recombinante en una célula hospedadora. Algunos de estos aminoácidos pueden estar glicosilados.

En determinadas realizaciones, el 1 a 30 o menos aminoácidos se seleccionan entre glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina, lisina, aspartato y glutamato. En una realización adicional, el enlazador está constituido por una mayoría de aminoácidos que están estéricamente no impedidos, tales como glicina, alanina y/o serina. Las poliglicinas son particularmente útiles, por ejemplo, motivos $(Gly)_3$, $(Gly)_4$ (SEQ ID NO:116), $(Gly)_5$ (SEQ ID NO:117), como lo son las polialaninas, $poly(Gly-Ala)$, $poly(Gly-Ser)$, $poly(Gly-Glu)$, $poly(Gly-Lys)$, $poly(Gly-Asp)$ y $poly(Gly-Arg)$. Otros ejemplos específicos de enlazadores son $(Gly)_3Lys(Gly)_4$ (SEQ ID NO:118); $(Gly)_3AsnGlySer(Gly)_2$ (SEQ ID NO:119); $(Gly)_3Cys(Gly)_4$ (SEQ ID NO:120); y $GlyProAsnGlyGly$ (SEQ ID NO: 121). Las combinaciones de Gly y Ala son particularmente útiles, ya que son una combinación de Gly y Ser. Así pues, en una realización adicional, el enlazador peptídico se selecciona del grupo que consiste en un péptido rico en glicina, por ejemplo, $Gly-Gly-Gly$; las secuencias $[Gly-Ser]_n$ (SEQ ID NO:122), $[Gly-Gly-Ser]_n$ (SEQ ID NO: 123), $[Gly-Gly-Gly-Ser]_n$ (SEQ ID NO: 124) y $[Gly-Gly-Gly-Gly-Ser]_n$ (SEQ ID NO:125), donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10, por ejemplo, $[Gly-Gly-Gly-Ser]$, (SEQ ID NO: 149), $[Gly-Gly-Gly-Gly-Ser]$, (SEQ ID NO: 150), $[Gly-Gly-Gly-Ser]_4$ (SEQ ID NO: 151) o $[Gly-Gly-Gly-Gly-Ser]_3$ (SEQ ID NO: 152).

En determinadas realizaciones, se pueden usar enlazadores cargados. Dichos enlazadores cargados pueden contener un número significativo de restos ácidos (por ejemplo, Asp, Glu y similares) o pueden contener un número significativo de restos de bases (por ejemplo, Lys, Arg y similares), de manera que el enlazador tiene un pI inferior a 7 o superior a 7, respectivamente. Como entiende el experto, y manteniendo el resto igual, cuanto mayor es la cantidad relativa de restos ácidos o básicos en un enlazador dado, menor o mayor, respectivamente, será el pI del enlazador. Dichos enlazadores pueden conferir ventajas a los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética desvelados en el presente documento, tales como mejorar las características de solubilidad y/o estabilidad de dichos polipéptidos a un determinado pH, tal como un pH fisiológico (por ejemplo, entre pH 7,2 y pH 7,6, ambos inclusive), o un pH de una composición farmacéutica que comprende dichos polipéptidos.

Por ejemplo, un "enlazador ácido" es un enlazador que tiene un pI inferior a 7; entre 6 y 7, ambos inclusive; entre 5 y 6, ambos inclusive; entre 4 y 5, ambos inclusive; entre 3 y 4, ambos inclusive; entre 2 y 3, ambos inclusive; o entre 1 y 2, ambos inclusive. De manera similar, un "enlazador básico" es un enlazador que tiene un pI superior a 7; entre 7 y 8, ambos inclusive; entre 8 y 9, ambos inclusive; entre 9 y 10, ambos inclusive; entre 10 y 11, ambos inclusive; entre 11 y 12, ambos inclusive, o entre 12 y 13, ambos inclusive. En determinadas realizaciones, un enlazador ácido contendrá una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en $[Gly-Glu]_n$ (SEQ ID NO: 126); $[Gly-Gly-Glu]_n$ (SEQ ID NO: 127); $[Gly-Gly-Gly-Glu]_n$ (SEQ ID NO:128); $[Gly-Gly-Gly-Gly-Glu]_n$ (SEQ ID NO: 129), $[Gly-Asp]_n$ (SEQ ID NO:130); $[Gly-Gly-Asp]_n$ (SEQ ID NO:131); $[Gly-Gly-Gly-Asp]_n$ (SEQ ID NO:132); $[Gly-Gly-Gly-Gly-Asp]_n$ (SEQ ID NO:133), donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más; por ejemplo, $[Gly-Gly-Glu]_6$ (SEQ ID NO: 153). En determinadas realizaciones, un enlazador básico contendrá una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en $[Gly-Lys]_n$ (SEQ ID NO: 134); $[Gly-Gly-Lys]_n$ (SEQ ID NO:135); $[Gly-Gly-Gly-Lys]_n$ (SEQ ID NO:136); $[Gly-Gly-Gly-Gly-Lys]_n$

(SEQ ID NO:137), $[Gly-Arg]_n$ (SEQ ID NO: 138); $[Gly-Gly-Arg]_n$ (SEQ ID NO:139); $[Gly-Gly-Gly-Arg]_n$ (SEQ ID NO:140); $[Gly-Gly-Gly-Gly-Arg]_n$ (SEQ ID NO:141), donde n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más; por ejemplo, $[Gly-Gly-Lys]_6$ (SEQ ID NO: 154).

Además, pueden prepararse enlazadores que poseen motivos o características estructurales, tales como una hélice α . Por ejemplo, dicho enlazador puede contener una secuencia que se selecciona del grupo que consiste en $[Glu-$

Ala-Ala-Ala-Lys]_n (SEQ ID NO: 142), en la que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más; por ejemplo, [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]₃ (SEQ ID NO: 155), [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]₄ (SEQ ID NO: 156) o [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]₅ (SEQ ID NO: 157).

Además, puede emplearse un enlazador no peptídico para servir como la fracción L1 de un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento. Por ejemplo, como se entiende en la técnica, un enlazador no peptídico ilustrativo tal como un enlazador de PEG puede emplearse de esta manera. Véanse, por ejemplo, el documento WO2000024782. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 1.000 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 500 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 100 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 50 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 10 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 5 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 1 kDa. En determinadas realizaciones, dicho un enlazador de PEG tiene un peso molecular de 100 Da a 500 Da.

También se entiende que los enlazadores adecuados para el uso de acuerdo con la invención pueden poseer una o más de las características y motivos descritos anteriormente. Por ejemplo, un enlazador puede comprender un enlazador ácido, así como un motivo estructural, tal como una hélice alfa. De manera similar, un enlazador puede comprender un enlazador básico y un motivo estructural, tal como una hélice alfa. Un enlazador puede comprender un enlazador ácido, un enlazador básico y un motivo estructural, tales como una hélice α . Además, también se entiende que los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética de acuerdo con la invención pueden poseer más de un enlazador, y cada uno de dichos enlazadores puede poseer una o más de las características descritas anteriormente.

Los enlazadores descritos en el presente documento son ilustrativos, y los enlazadores comprendidos en el alcance de la presente invención pueden ser mucho más largos y pueden incluir otros restos. En una realización, se excluyen expresamente los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética en los que el compuesto de leptina está enlazado directamente al ABD sin un enlazador.

En algunas realizaciones, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética incluye un ABD en el extremo N y un HD1 en el extremo C. Por el contrario, en algunas realizaciones, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética incluye un ABD en el extremo C y un HD1 en el extremo N. En algunas realizaciones, tanto el extremo N como el extremo C es una leptina, un fragmento de leptina o un análogo de leptina. Preferentemente, el ABD está en el extremo N de un compuesto de leptina. Además de las realizaciones que incluyen un ABD y un HD1, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética puede tener la estructura ABD-HD1 o HD1-ABD (ambas lecturas en la orientación del extremo N al extremo C).

Se entiende que está ausente una indicación expresa del extremo N y/o el extremo C de un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética que se muestra en el presente documento, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética es para leerse en la orientación del extremo N al extremo C. Por ejemplo, en el que HD1 es una leptina o un análogo de la misma, los términos HD1-ABD, HD1-L1-ABD, HD1-ABD, y el medio similar, en ausencia de una indicación expresa del extremo N y/o el extremo C, de que el compuesto de leptina reside en el extremo N del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética, y el ABD reside en el extremo C. Por el contrario, si el extremo N y/o el extremo C está indicado de forma expresa, entonces, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética es para leerse de acuerdo con la indicación expresa de los extremos. Por ejemplo, los términos HD1_{Extremo C}-ABD, HD1-L1-ABD_{Extremo N} y similares significan que el ABD reside en el extremo N del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética y HD1 reside en el extremo C.

En algunas realizaciones de los polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética descritos anteriormente, HD1 es leptina o metreleptina humana. En algunas realizaciones adicionales, HD1 es un análogo de leptina como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el análogo de leptina es leptina A100, A300 o A500.

En algunas realizaciones, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento tiene una afinidad por la albúmina sérica que es diferente de la afinidad del polipéptido con ABD solo, es decir, en ausencia de un dominio hormonal conjugado. A fin de obtener la asociación eficaz, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética puede tener una afinidad de unión por la albúmina sérica de modo que la constante de disociación K_D sea, por ejemplo, inferior a aproximadamente 10^{-6} M, 10^{-7} M, 10^{-8} M, 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 10^{-12} M, 10^{-13} M, 10^{-14} M o incluso 10^{-15} M. En algunas realizaciones, la afinidad no es excesivamente fuerte, de manera que el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética puede disociarse de la albúmina y generar una respuesta biológica, por ejemplo, la unión a un receptor, por ejemplo, un receptor de leptina. La afinidad se puede medir como se describe en la solicitud PCT publicada n.º WO 2009/016043, preferentemente, para la albúmina sérica humana, incluyendo, sin limitación, los ensayos y procedimientos de síntesis.

En algunas realizaciones, un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento es superior a un compuesto correspondiente que tiene una fracción diferente que puede alargar la semivida en plasma (por ejemplo, PEG o de Fc o albúmina) conjugada con uno o más dominios hormonales. En este contexto, el término "superior" se refiere a una variedad de propiedades funcionales que podrían ponderarse en la evaluación de

un tratamiento para una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento podría requerir menos componente biológicamente activo (dominio hormonal), por ejemplo, x1, x2, x3, x4, x5 o incluso inferior, que el correspondiente compuesto que tiene una fracción diferente conjugada con el/los dominio/s hormonal/es. Para más ilustración, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento podría tener mayor potencia, por ejemplo, x1,5, x2, x3, x4, x5, x10, x20, x50 o incluso una potencia superior.

Los compuestos de polipéptidos diseñados mediante ingeniería genética contemplados en el presente documento incluyen los compuestos 1 a 54, 64 a 68 y 71, según lo expuesto en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2. Polipéptidos modificados por ingeniería genética ilustrativamente seleccionados y polipéptidos ilustrativos de referencia

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
1	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGASVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDIS HTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILT SMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETL ESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGC	594
2	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	595
3	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGCTGGGGSASLAEAKEA ANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	596
4	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGSSASLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDAILAALP	597
5	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASISIEKIQADTK TLTKTIITRIIQLSTQNGVSTDQRVSGLDIFPGNQFQNLAD MDQTLAVYQQILSSLPMPDRTQISNDLENLRSLFALLATLK NCPFTRSDGLDTMEIWGGIVEESLYSTEVVTLDRLRKSLK NIEKQLDHIQGC	598
6	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLWQLDLSPGC	599
7	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFSKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSS GGSSASLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEALKDAILAALP	600

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
8	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGM DQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC PVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	601
9	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGM DQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC PVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	602
10	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTL MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGS LQDMLQQDLSPGC	603
11	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGLAEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAAA KAAAASVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQK VTGLEFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQIS NDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETLESLGGVLEAS GYSTEVVALSRLQGSQDMLQQDLSPGC	604
12	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGEGGEGGEGGEGGEGGEGGEASVPIQKVQD DTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVL FSKSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGS LQDMLQQDLSPGC	605
13	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGKGGKGGKGGKGGKGGKGGKASVPIQKVQD DTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVL FSKSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGS LQDMLQQDLSPGC	606
14	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGASVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDI SHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQIL TSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLET LESLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGSQDMLQQDLSPGC	607

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
15	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQD DTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLA FSKSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGS LQDMLQQDLSPGC	608
16	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLA FSKSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGS LQDMLQQDLSPGCTGGGGSSASLAEAKEA ANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEAL KDAILAALP G	609
17	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLA FSKSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGS LQDMLQQDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGSSASLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EAL KDAILAALPG	610
18	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASISIEKIQADT KTLTKTIITRIIQLSTQNGVSTDQRVSGLDFIPGNQQFQNL DMDQTLAVYQQILSSLPMPDRTQISNDLENLRSLFALLATL KNCPFTRSDGLDTMEIWGGGIVEESLYSTE VVTLDRLRKS KNIEKQLDHIQGC	611
19	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQD DTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLA FSKSCHLPWASGLETLD SLGGVLEASGYSTE VVALSRLQ SLQDMLWQLDLSPGC	612
20	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLA FSKSCHLPWASGLETLD SLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGS LQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSS GGSSASLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEAL KDAILAALPG	613
21	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDT KTLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTS LQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLA FSKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTE VVALSRLKAALQ DMLRQLDRNPGC	614

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
22	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDT KTLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSTG MDQILATYQQILTSLSQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSK SCPVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVVALSRLKAALQ DMLRQLDRNPGC	615
23	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQD DTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAF FSKSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQG SLQDMLQQDLSPGC	616
24	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGLAEAAAKEAAAKEAAAKEAAAKEAA AKAAAASVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQ KVTGLEFIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQI SNDLENLRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETLESLLGGVLEA SGYSTEVALSRLQGSLLQDMLQQDLSPGC	617
25	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGEGEGEGEGEGEGEGEGEASVPIQKVQ DDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILT LSKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVL AFSKSCHLPQASGLETLESLLGGVLEASGYSTEVALSRLQ GSLQDMLQQDLSPGC	618
26	MGSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPGTGGKGGKGGKGGKGGKGGKASVPIQKVQ DDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILT LSKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVL AFSKSCHLPQASGLETLESLLGGVLEASGYSTEVALSRLQ GSLQDMLQQDLSPGC	619
27	MGSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLESLLGGVLEASGYSTEVALSRLQGS QDMLQQDLSPGC	620
28	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFSKSCHLPQASGLETLESLLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLLQDMLQQDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGSSASLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDAILAALP	621

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
29	MGSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLWQLDLSPGC	622
30	MVPIQKVQDDTKTLIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEALKDAILAALP	623
31	MGSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLSRNVQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCPVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	624
32	MGSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLSRNVQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCPVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	625
33	MGSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLQQDLSPGC	626
34	MGSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLQQDLSPGC	627
35	MVPIQKVQDDTKTLIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLQQDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDAILAALP	628

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
36	MGSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSL QDMLWQLDLSPGC	629
37	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEALKDAILAALP	630
38	MGSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGM DQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC PVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTE VVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	631
39	MGSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGM DQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC PVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTE VVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	632
40	MGSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSL QDMLQQDLSPGC	633
41	MGSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSL QDMLQQDLSPGC	634
42	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLQQDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDAILAALP	635

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
43	MGSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSL QDMLWQLDLSPGC	636
44	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSS GGGSASLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEALKDAILAALP	637
45	MGSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGM DQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC PVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTE VVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	638
46	MGSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTLSGM DQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC PVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTE VVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	639
47	MGSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSL QDMLQQDLSPGC	640
48	MGSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSL QDMLQQDLSPGC	641
49	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMP SRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFS KSCHLPQASGLETLES LGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLQQDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDAILAALP	642

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
50	MGSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFA KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLWQLDLSPGC	643
51	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFAKSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEALKDAILAALP	644
52	MGSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFA SKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	645
53	MGSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFA SKSCPVPARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	646
54	MGSLAEAKEAANRELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFA KSCHLPQASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	647
55*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFA KSCHLPQASGLETLESLLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	648
56*	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLE FIPGLHPILTLKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFAKSCHLPQASGLETLESLLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLQQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGGSG GGGSASLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGV EALKDAILAALP	649
57*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFA KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLWQLDLSPGC	650

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
58*	MVPIQKVQDDTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLD FIPGLHPILTLSKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLEN LRDLLHVLAFAFSKCHLPWASGLETDSLGGVLEASGYSTE VVALSRLQGSLQDMLWQLDLSPGCTGGGGSGGGSGGG GGGSASLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEG VEALKDAILAALP	651
59*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVCSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSK SCPVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	652
60*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTK TLIKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSK SCPVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVVALSRLKAALQD MLRQLDRNPGC	653
61*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFS KCHLPQASGLETDSLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	654
62*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLSK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFS KCHLPQASGLETLESLSGGVLEASGYSTEVVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	655
63*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLSK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFS KCHLPQASGLETLESLSGGVLEASGYSTEVVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	656
64	MLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALK DAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTKTL IKTIITRINDISPPQGVSSRPRVAGLDFIPRVQSVRTL SGMDQILATYQQILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSK SCPVPRARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVVALSRLKAALQDML RQLDRNPGC	657
65	MLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALK DAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDTKT LIKTIITRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLSKMD QTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFAFSK SCHLPQASGLETDSLGGVLEASGYSTEVVALSRLQGSLQDM LQQLDLSPGC	658

(continuación)

Comp.	Secuencia	SEQ ID NO.
66	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCSLPQASGLETLESLGEVLEASGYSTEVALSRLQGSLQ DILQQLDLSPEC	659
67	MGSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDT KTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLK MDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFS KSCHLPWASGLETLDLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL ODMLWOLDLSPGC	660
68	MLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALK DAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASVPIQKVQDDTKT LIKTIIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTLKMD QTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSC HLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSLQDM LQQLDLSPGC	661
69*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEA LKEAILAALPTGGEGGEGGEGGEGGEGGEASVPIQKVQDD TKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTL KMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAF SKSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGSL QDMLQQLDLSPGC	662
70*	MGSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEA LKDAILAALPTGGEGGEGGEGGEGGEGGEGGEASVPIQKVQDD DTKTLIKTIVTRINDISHTQSVSSKQKVTGLEFIPGLHPILTL SKMDQTLAVYQQILTSMPSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAF FSKSCHLPQASGLETLESLGGVLEASGYSTEVALSRLQGS LQDMLQQLDLSPGC	663
71	MLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALK DAILAALPTGGGGSGGGSGGGSGGGSSASPIQRVQDDTKTL IKTIITRINDISHTQSVSSKQKVTGLDFIPGLHPILTLGMDQI LATYQQILTSLQSRNVIQISNDLENLRDLLHVLAFSKSCPVP RARGSDTIKGLGNVLRASVHSTEVALSRLKAALQDMLR QLDRNPGC	681

*Ejemplo de referencia

Se contemplan específicamente los compuestos de las secuencias anteriores en las que la metionina del extremo N está ausente, por ejemplo, en las que el extremo N comienza, por ejemplo, con VPIQKV (SEQ ID NO: 158) o LAEAK (SEQ ID NO: 159) o GSLAEAK (SEQ ID NO: 35), por ejemplo, los compuestos de leptina. La metionina del extremo N está presente principalmente por comodidad para la expresión bacteriana. Sin embargo, los péptidos conjugados de la presente invención pueden expresarse en una célula hospedadora eucariota (por ejemplo, levadura (por ejemplo, *Pichia*), de mamíferos, baculovirus) u otra célula hospedadora que tiene un procesamiento proteolítico en el extremo N posterior a la traducción para producir un aminoácido N-terminal que se encuentra en un homólogo de péptido maduro natural de la secuencia hormonal o de ABD deseada. Como alternativa, una secuencia N-terminal usada para la expresión y/o la secreción puede ser aquella que pueda retirarse posteriormente a la traducción, por ejemplo, como mediante el uso de una proteasa tal como TEV.

III. Procedimientos de diseño y producción

Diseño de construcciones. Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento pueden diseñarse al nivel de aminoácidos. Estas secuencias pueden después someterse a traducción inversa usando varios productos informáticos conocidos en la técnica, de manera que se optimice la secuencia de

nucleótidos para el hospedador de la expresión deseado, por ejemplo, basándose en la expresión de la proteína, optimización de codones, contenido del sitio de restricción. Por ejemplo, la secuencia de nucleótidos puede optimizarse para *E. coli* basándose en la expresión de la proteína y para el contenido del sitio de restricción. Basándose en la secuencia de nucleótidos de interés, se pueden proporcionar oligonucleótidos solapantes mediante la PCR de múltiples etapas, como se conoce en la técnica. Estos oligonucleótidos pueden usarse en múltiples reacciones de PCR en condiciones bien conocidas en la técnica para preparar el ADNc codificante de la proteína de interés. Para un ejemplo, es tampón AmpliTaq XI, MgCl₂ 1,3 mM, dNTP 200 uM, 4 U de AmpliTaq Gold, 0,2 uM de cada cebador (AmpliTaQ Gold, ABI), con los parámetros de ciclación: (94 °C: 30 s, 58 °C: 1 min, 72 °C: 1 min), 35 ciclos.

Se pueden añadir sitios de restricción a los extremos de los productos de la PCR para su uso de la ligadura de un vector, como se conoce en la técnica. Los sitios específicos pueden incluir Nde1 y Xho1, de manera que el ADNc pueda estar entonces en fase de lectura adecuada en un vector de expresión pET45b (Novagen). Usando estos sitios, cualquier marcador de His N-terminal que esté en este vector puede retirarse, ya que el sitio de inicio de la traducción estaría cadena abajo del marcador. Una vez que se han completado las construcciones de expresión, se puede realizar la verificación mediante secuenciación usando, por ejemplo, el cebador del promotor T7, el cebador del terminador T7 y los protocolos convencionales de ABI BigDye Term v3.1 conocidos en la técnica. Se puede obtener la información de la secuencia a partir, por ejemplo, de un analizador de ADN ABI 3730, y se puede analizar usando el programa informático Vector NTI v.10 (Invitrogen). Se pueden diseñar las construcciones de expresión de una manera modular de modo que las secuencias del enlazador se pueden cortar fácilmente y cambiarse, como se conoce en la técnica.

Los sitios de reconocimiento de proteasa, conocidos en la materia o descritos en el presente documento, se pueden incorporar a las construcciones útiles para el diseño, la construcción, la manipulación y producción de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética recombinantes descritos en el presente documento.

Procedimientos generales de producción. Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento pueden prepararse usando técnicas biológicas, químicas y/o técnicas de ADN recombinante que se conocen en la técnica. Los procedimientos ilustrativos se describen en el presente documento y en la patente de EE.UU. n.º 6.872.700; los documentos WO 2007/139941; WO 2007/140284; WO 2008/082274; WO 2009/011544; y la publicación de EE.UU. n.º 2007/0238669. En el presente documento, se exponen otros procedimientos para preparar los compuestos.

Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento pueden prepararse usando técnicas convencionales de síntesis de péptidos en fase sólida, tales como un sintetizador de péptidos automático o semiautomático. Brevemente y en general, el ABD y el péptido hormonal terapéutico pueden prepararse por separado y luego conjugarse juntos o pueden prepararse como un solo polipéptido. Por lo tanto, el polipéptido de unión a la albúmina, la hormona terapéutica o el polipéptido modificado por ingeniería genética pueden producirse, como alternativa, mediante síntesis de péptidos no biológicos usando aminoácidos y/o derivados de aminoácidos que tienen cadenas laterales reactivas protegidas, la síntesis de péptidos no biológicos que comprende el acoplamiento gradual de los aminoácidos y/o los derivados de aminoácidos para formar un polipéptido de acuerdo con el primer aspecto que tiene cadenas laterales reactivas protegidas, la retirada de los grupos protectores de las cadenas laterales reactivas del polipéptido y el plegamiento del polipéptido en solución acuosa. Por tanto, los aminoácidos normales (por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, isoleucina, leucina y valina) y los derivados de aminoácidos previamente protegidos se usan para construir secuencialmente una secuencia polipeptídica, en solución o en un soporte sólido en un disolvente orgánico. Cuando se construye una secuencia polipeptídica completa, se retiran los grupos protectores y se permite que el polipéptido se pliegue en una solución acuosa. Cada polipéptido de acuerdo con la presente divulgación se pliega reversiblemente, con el dominio ABD plegándose reversiblemente en un dominio de tres hélices sin factores añadidos, y por lo tanto, se pliega espontáneamente. El conjugado modificado puede producirse mediante un procedimiento que comprende producir un polipéptido de unión a la albúmina de acuerdo con cualquier procedimiento, por ejemplo, como se describe en el presente documento, tal como mediante síntesis de péptidos no biológicos, y conjugar el polipéptido con ABD producido con la hormona terapéutica definida en el presente documento. Los ABD del presente documento se pliegan de manera completamente reversible. Esto se evaluó mediante un análisis de espectros de dicroísmo circular; un espectro tomado a 20 °C y un segundo espectro después de calentar hasta 90 °C, seguido de un retorno a 20 °C. Durante este procedimiento, se determinó la T_f, y se encontró que no había cambiado después del plegamiento del polipéptido desnaturalizado. Normalmente, usando dichas técnicas, un aminoácido protegido con alfa-N-carbamoilo y un aminoácido unido a la cadena peptídica en crecimiento o a una resina se acoplan a TA en un disolvente inerte (por ejemplo, dimetilformamida, N-metilpirrolidona, cloruro de metileno y similares) en presencia de agentes de acoplamiento (por ejemplo, diciclohexilcarbodiimida, 1-hidroxibenzo-triazol y similares) en presencia de una base (por ejemplo, diisopropiletilamina y similares). El grupo protector alfa-N-carbamoilo se retira de la resina peptídica resultante usando un reactivo (por ejemplo, ácido trifluoroacético, piperidina y similares) y la reacción de acoplamiento se repite con el siguiente aminoácido protegido en N deseado que se vaya a añadir a la cadena peptídica. Los grupos N-protectores son bien conocidos en la técnica, tales como *t*-butiloxicarbonilo (tBoc) fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y similares. Los disolventes, derivados de aminoácidos y resinas de 4-metilbenzidril-amina usados en el sintetizador peptídico pueden adquirirse en Applied Biosystems Inc. (Foster City, Calif.).

Para la síntesis química, la síntesis de péptidos en fase sólida es de utilidad para los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética, ya que, de forma general, la síntesis en fase sólida es un enfoque directo con una excelente escalabilidad a escala comercial, y, en general, es compatible con los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética relativamente largos. La síntesis de péptidos en fase sólida puede llevarse a cabo con un sintetizador de péptidos automático (Modelo 430A, Applied Biosystems Inc., Foster City, Calif.) usando el sistema NMP/HOBt (Opción 1) y la química de tBoc o Fmoc (Véase el Manual del Usuario de Applied Biosystems para el sintetizador de péptidos ABI 430A, Versión 1.3B jul. 1, 1988, sección 6, pág. 49-70, Applied Biosystems, Inc., Foster City, con protección de capuchón. Las resinas peptídicas de Boc pueden escindirse con HF (-5 °C a 0 °C, 1 hora). Como alternativa, el péptido puede extraerse de la resina con agua y ácido acético, y los filtrados liofilizarse. Las resinas peptídicas de Fmoc pueden escindirse de acuerdo con los procedimientos convencionales (por ejemplo, "Introduction to Cleavage Techniques", Applied Biosystems, Inc., 1990, pág. 6-12). Los péptidos también pueden ensamblarse usando un sintetizador de Advanced Chem Tech (Modelo MPS 350, Louisville, Ky.).

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden prepararse usando técnicas de ADN recombinante usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como Sambrook y col., 1989, "MOLECULAR CLONING: A LABORATORY MANUAL", 2ª Ed., Cold Spring Harbor. Los compuestos no peptídicos pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, aminoácidos que contienen fosfato y péptidos que contienen dichos aminoácidos, se pueden preparar usando procedimientos conocidos en la técnica, tal como se describe en Bartlett y col., 1986, *Biorg. Chem.* 14:356-377.

Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética pueden producirse de forma alternativa mediante técnicas recombinantes bien conocidas en la materia. Véase, por ejemplo, Sambrook y col., 1989 (*Id.*). Estos polipéptidos modificados mediante ingeniería genética producidos mediante tecnologías recombinantes pueden expresarse a partir de un polinucleótido. Un experto en la materia apreciará que los polinucleótidos, incluyendo ADN y ARN, que codifican dichos polipéptidos modificados mediante ingeniería genética pueden obtenerse a partir del ADNc de tipo silvestre, por ejemplo, leptina humana, teniendo en cuenta la degeneración del uso del codón, y se puede diseñar además mediante ingeniería genética como se desee para incorporar las sustituciones indicadas. Estas secuencias de polinucleótidos pueden incorporar codones que facilitan la transcripción y la traducción del ARNm en hospedadores microbianos. Dichas secuencias de fabricación pueden construirse fácilmente de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, el documento WO 83/04053. Los polinucleótidos anteriores también pueden codificar opcionalmente un resto metionilo N-terminal. Los compuestos no peptídicos útiles en la presente invención pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los aminoácidos que contienen fosfato y los péptidos que contienen dichos aminoácidos pueden prepararse usando procedimientos conocidos en la técnica. Véanse, por ejemplo, Bartlett y Landen, 1986, *Bioorg. Chem.* 14: 356-77.

Se puede utilizar una variedad de vectores de expresión/sistemas hospedadores para contener y expresar una secuencia de codificación de un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética. Estos incluyen, aunque sin limitación, microorganismos tales como bacterias transformadas con bacteriófagos recombinantes, vectores de expresión de ADN de plásmido o cósmido; levaduras transformadas con vectores de expresión de levaduras; sistemas de células de insectos infectadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, baculovirus); sistemas de células vegetales transfectadas con vectores de expresión de virus (por ejemplo, el virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformados con vectores de expresión bacteriana (por ejemplo, Ti o plásmido PBR322); o sistemas de células animales. Las células de mamíferos que son útiles en las producciones de proteínas recombinantes incluyen, aunque sin limitación, células VERO, células HeLa, estirpes de células de ovario de hámster chino (CHO), células COS (tales como COS-7), WI 38, BHK, HepG2, 3T3, RIN, MDCK, A549, PC12, K562 y 293. Los protocolos ilustrativos para la expresión recombinante de la proteína se describen en el presente documento y/o se conocen en la técnica.

Como tal, las secuencias de polinucleótidos son útiles para generar vectores de ADN vírico y de plásmido nuevos y útiles, células hospedadoras procariotas y eucariotas transformadas y transfectadas nuevas y útiles (incluyendo células de bacterias, levaduras, y células de mamíferos que crecen en cultivo), y procedimientos nuevos y útiles para el crecimiento cultivado de dichas células hospedadoras capaces de la realizar la expresión de los presentes polipéptidos modificados mediante ingeniería genética. Las secuencias de polinucleótidos que codifican polipéptidos modificados mediante ingeniería genética en el presente documento pueden ser útiles para la terapia génica en casos en los que se paliaría la producción insuficiente de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética o se cubriría la necesidad de aumentar los niveles de los mismos.

La presente invención también proporciona procedimientos para la producción de ADN recombinante de los presentes polipéptidos modificados mediante ingeniería genética. se proporciona un procedimiento para producir los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética a partir de una célula hospedadora que contiene ácidos nucleicos que codifican el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética que comprende: (a) cultivar la célula hospedadora que contiene los polinucleótidos que codifican el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética en condiciones que faciliten la expresión de la molécula de ADN; y (b) obtener el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética.

Las células hospedadoras pueden ser procariotas o eucariotas e incluyen bacterias, células de mamífero (tales como células de ovario de hámster chino (CHO), células de mono, células de riñón de cría de hámster, células cancerosas

u otras células), células de levadura y células de insecto.

Los sistemas hospedadores de mamíferos para la expresión de la proteína recombinante son también bien conocidos por los expertos en la materia. Se pueden seleccionar cepas de células hospedadoras para una capacidad concreta de procesar la proteína expresada o producir determinadas modificaciones posteriores a la traducción que serán útiles en proporcionar la actividad de la proteína. Dichas modificaciones del polipéptido incluyen, pero sin limitación, acetilación, carboxilación, glucosilación, fosforilación, lipidación y acilación. El procesamiento posterior a la traducción, que escinde una forma "prepro" de la proteína, también puede ser importante para la inserción correcta, el plegamiento correcto y/o el funcionamiento correcto. Diferentes células hospedadoras, tales como CHO, HeLa, MDCK, 293, WI38 y similares, tienen maquinaria celular específica y mecanismos característicos para dichas actividades posteriores a la traducción, y se pueden seleccionar para garantizar la correcta modificación y el correcto procesamiento de la proteína foránea introducida.

Como alternativa, se puede emplear un sistema de levadura para generar los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de la presente invención. La región de codificación del ADN de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética se amplifica mediante la PCR. Un ADN que codifica la secuencia líder de pre-pro-alfa de levadura se amplifica a partir del ADN genómico de levadura en una reacción de la PCR usando un cebador que contiene los nucleótidos 1-20 del gen del factor de emparejamiento alfa y otro cebador complementario a los nucleótidos 255-235 de este gen (Kurjan y Herskowitz, 1982, *Cell*, 30:933-43). La secuencia de codificación líder pre-pro-alfa y los fragmentos de la secuencia de codificación del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética se ligan en un plásmido que contiene el promotor de la alcohol deshidrogenasa (ADH2) de levadura, de manera que el promotor dirige la expresión de una proteína de fusión que consiste en el factor pre-pro-alfa fusionado al polipéptido diseñado mediante ingeniería genética maduro. Como se enseña en Rose y Broach, *Meth. Enz.* 185: 234-79, Goeddel ed., Academic Press, Inc., San Diego, California (1990), el vector incluye además un terminador de la transcripción de ADH2 cadena abajo del sitio de clonación, el origen de replicación de "2 micrómetros" de levadura, el gen leu-2d de levadura, los genes REP1 y REP2 de levadura, el gen de la beta lactamasa de *E. coli* y un origen de replicación de *E. coli*. Los genes de la beta-lactamasa y leu-2d proporcionan la selección en bacterias y levaduras, respectivamente. El gen leu-2d también facilita un mayor número de copias del plásmido en la levadura para inducir mayores niveles de expresión. Los genes REP1 y REP2 codifican las proteínas implicadas en la regulación del número de copias del plásmido.

La construcción de ADN descrita en el párrafo anterior se transforma en células de levaduras usando un procedimiento conocido, por ejemplo, tratamiento con acetato de litio (Steams y col., 1990, *Meth. Enz.* 185: 280-297). Se indujo el promotor ADH2 tras el agotamiento de la glucosa en el medio de crecimiento (Price y col., 1987, *Gene* 55:287). La secuencia pre-pro-alfa afecta a la secreción de la proteína de fusión de las células. De forma simultánea, la proteína KEX2 de levadura escinde la secuencia pre-pro de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética maduros (Bitter y col., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 81:5330-5334).

Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de la invención también pueden expresarse de forma recombinante en levadura, por ejemplo, *Pichia*, usando un sistema de expresión disponible en el mercado, por ejemplo, el sistema de expresión de *Pichia* (Invitrogen, San Diego, California), siguiendo las instrucciones del fabricante. Este sistema también se basa en la secuencia pre-pro-alfa que dirige la secreción, pero la transcripción de la inserción está impulsada por el promotor de la alcohol oxidasa (AOX1) tras la inducción por metanol. El polipéptido diseñado mediante ingeniería genética secretado se purifica del medio de crecimiento de levadura mediante, por ejemplo, los procedimientos usados para purificar dicho polipéptido diseñado mediante ingeniería genética a partir de sobrenadantes celulares bacterianos y de mamíferos.

Como alternativa, el ADN que codifica un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética puede clonarse en un vector de expresión de baculovirus, por ejemplo, pVL1393 (PharMingen, San Diego, California). Este vector codificante del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética se usa entonces de acuerdo con las directrices del fabricante (PharMingen) o técnicas conocidas para infectar células de *Spodoptera frugiperda*, que han crecido, por ejemplo, en medio SF9 exento de proteína, y para producir la proteína recombinante. La proteína se purifica y se concentra a partir del medio usando procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, una columna de heparina-Sefarosa (Pharmacia, Piscataway, New Jersey) y columnas secuenciales de dimensionamiento molecular (Amicon, Beverly, Massachusetts), y se volvieron a suspender en la solución adecuada, por ejemplo, PBS. Se puede usar el análisis mediante SDS-PAGE para caracterizar la proteína, por ejemplo, mostrando una sola banda que confirma el tamaño del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética deseado, así como un análisis completo de la secuencia de aminoácidos, por ejemplo, secuenciación de Edman en un secuenciador de péptidos Proton 2090 o confirmación de la secuencia de su extremo N.

Por ejemplo, la secuencia de ADN codificante del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética maduro previsto se puede clonar en un plásmido que contiene un promotor deseado y, opcionalmente, una secuencia líder (véase, por ejemplo, Better y col., 1988, *Science* 240:1041-1043). La secuencia de esta construcción se puede confirmar mediante secuenciación automática. El plásmido se transforma entonces en *E. coli*, cepa MC1061, usando procedimientos convencionales que emplean la incubación con CaCl₂ y un tratamiento de choque térmico de las bacterias (Sambrook y col., Id.). Las bacterias transformadas se hacen crecer en medio LB complementado con carbenicilina, y se induce la producción de la proteína expresada por el crecimiento en un medio adecuado. Si está

presente, la secuencia líder afectará a la secreción del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética maduro y se va a escindir durante la secreción. El polipéptido diseñado mediante ingeniería genética recombinante secretado se purifica a partir del medio de cultivo bacteriano mediante el procedimiento descrito en el presente documento.

Como alternativa, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética pueden expresarse en un sistema de insecto. Los sistemas de insectos para la expresión de proteínas son bien conocidos por los expertos en la materia. En uno de dichos sistemas, se usa el virus de la polihedrosis de *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes foráneos en células de *Spodoptera frugiperda* o en larvas de *Trichoplusia*. La secuencia de codificación del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética se clona en una región no esencial del virus, tal como el gen de la polihedrina, y se coloca bajo el control del promotor de la polihedrina. La inserción satisfactoria de un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética inactivará el gen y producirá un virus recombinante que carecerá de proteína de la cubierta. Los virus recombinantes se usan entonces para infectar células de *S. frugiperda* o larvas de *Trichoplusia* en las que se expresa un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética de la presente invención (Smith y col., 1983, *J. Virol.* 46:584; Engelhard y col., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91:3224-3227).

En otro ejemplo, la secuencia de ADN que codifica los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética puede amplificarse mediante la PCR y clonarse en un vector adecuado, por ejemplo, pGEX-3X (Pharmacia, Piscataway, New Jersey). El vector pGEX se diseña para producir una proteína de fusión que comprende glutatión-S-transferasa (GST), codificada por el vector, y una proteína codificada por un fragmento de ADN insertado en el sitio de clonación del vector. Pueden generarse cebadores de la PCR para incluir, por ejemplo, un sitio de escisión adecuado. La proteína de fusión recombinante puede escindirse entonces de la parte de GST de la proteína de fusión. La construcción del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética pGEX-3X/ se transforma en células XL-1 Blue de *E. coli* (Stratagene, La Jolla, California), y los transformantes individuales se aíslan y crecen a 37 °C en medio LB (complementado con carbenicilina) a una densidad óptica para una longitud de onda a 600 nm de 0,4, seguido de una incubación adicional durante 4 horas en presencia de isopropil-beta-D-tiogalactopiranosido 0,5 mM (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri). El ADN de plásmido de transformantes individuales se purifica y se secuenciará parcialmente usando un secuenciador automático para confirmar la presencia de la inserción de gen que codifica el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética deseado en la orientación adecuada.

La proteína de fusión, cuando se espera que se produzca como un cuerpo de inclusión insoluble en las bacterias, puede purificarse como se ha descrito anteriormente o de la siguiente manera. Las células se recogieron mediante centrifugación; se lavaron en NaCl 0,15 M, Tris 10 mM, pH 8, EDTA 1 mM; y se trataron con 0,1 mg/ml de lisozima (Sigma Chemical Co.) durante 15 min a TA. El lisado se aclaró mediante sonicación, y los residuos celulares se aglomeraron mediante centrifugación durante 10 min. a 12.000 xg. El aglomerado que contenía la proteína de fusión se volvió a suspender en Tris 50 mM, pH 8, y EDTA 10 mM, se distribuyó en capas sobre glicerol al 50 %, y se centrifugó durante 30 min a 6.000 xg. El aglomerado se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato patrón (PBS) exenta de Mg⁺⁺ y Ca⁺⁺. La proteína de fusión se purificó adicionalmente fraccionando el aglomerado resuspendido en gel de SDS-poliacrilamida desnaturalizante (Sambrook y col., anteriormente citado). El gel se humedeció en KCl 0,4 M para visualizar la proteína, que se escindió y se electroeluyó en tampón de análisis en gel que carecía de SDS. Si la proteína de fusión del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética/GST se produce en bacterias como proteína soluble, puede purificarse usando el módulo de purificación GST (Pharmacia Biotech).

La proteína de fusión puede someterse a digestión para escindir el GST del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética maduro. La reacción de digestión (20-40 µg de proteína de fusión, 20-30 unidades de trombina humana (4000 U/mg (Sigma) en 0,5 ml de PBS) se incubó durante 16-48 h a TA y se cargó en un gel de SDS-PAGE desnaturalizante para fraccionar los productos de reacción. El gel se humedeció en KCl 0,4 M para visualizar las bandas de proteínas. Puede confirmarse la identidad de la banda de proteína que corresponde al peso molecular esperado del polipéptido diseñado mediante ingeniería genética mediante análisis parcial de la secuencia de aminoácidos usando un secuenciador automático (Applied Biosystems Modelo 473A, Foster City, California).

En un procedimiento particularmente ilustrativo de expresión recombinante de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de la presente invención, las células 293 pueden transfectarse simultáneamente con plásmidos que contienen el ADNc de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética en el vector pCMV (promotor 5' del CMV, secuencia HGH poli A 3') y pSV2neo (que contiene el gen de resistencia neo) mediante el procedimiento del fosfato de calcio. En una realización, los vectores deben linealizarse con Scal antes de la transfección. De manera similar, se puede usar una construcción alternativa que usa un vector pCMV similar con el gen neo incorporado. Se seleccionan estirpes de células estables a partir de clones de células individuales limitando la dilución en el medio de crecimiento que contiene 0,5 mg/ml de G418 (antibiótico de tipo neomicina) durante 10-14 días. Se seleccionaron estirpes celulares para la expresión de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética mediante ELISA o transferencia Western, y las estirpes celulares de alta expresión se expandieron para un crecimiento a gran escala.

Es preferible que las células transformadas se usen para la producción de proteína a largo plazo con alto rendimiento, y es deseable que dicha expresión sea estable. Una vez que dichas células se transforman con vectores que contienen marcadores seleccionables junto con el casete de expresión deseado, las células pueden dejarse crecer durante 1-2 días en un medio enriquecido antes de cambiarse a un medio selectivo. El marcador seleccionable se diseña para conferir resistencia a la selección, y su presencia permite el crecimiento y la

recuperación de células que expresan satisfactoriamente las secuencias introducidas. Coágulos resistentes de células transformadas de forma estable pueden proliferar usando técnicas de cultivo de tejidos adecuadas para la célula.

Se puede usar una serie de sistemas de selección para recuperar las células que se han transformado para la producción de proteína recombinante. Dichos sistemas de selección incluyen, pero sin limitación, timidina quinasa del VHS, genes de la hipoxantina-guanina fosforibosiltransferasa y adenina fosforibosiltransferasa, en células tk, hgprt o aprt, respectivamente. Asimismo, también se puede usar la resistencia antimetabolito como base de la selección para dhfr, que confiere resistencia al metotrexato; gpt, que confiere resistencia al ácido micofenólico; neo, que confiere resistencia al aminoglicósido, G418; también, que confiere resistencia al clorsulfurón; e hgro, que confiere resistencia a la higromicina. Los genes seleccionables adicionales que pueden ser útiles incluyen trpB, que permite a las células utilizar indol en lugar de triptófano o hisD, que permite a las células utilizar histinol en lugar de histidina. Los marcadores que proporcionan una indicación visual para la identificación de los transformantes incluyen antocianinas, betaglucuronidasa y su sustrato, GUS, y luciferasa y su sustrato, luciferina.

Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de la presente invención pueden producirse usando una combinación de técnicas de síntesis de péptidos automáticas y técnicas recombinantes. Por ejemplo, cualquiera o ambos de entre: la leptina; un análogo de leptina, un fragmento activo de leptina o un derivado de leptina; y un ABD; y, opcionalmente, un enlazador; empleado en la preparación de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética como los desvelados en el presente documento puede prepararse de forma sintética o recombinante y luego ligarse entre sí usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como "ligadura química natural" y variaciones conocidas de la misma en las que se forma un enlace de amida uniendo los compuestos precursores. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 6.326.468. Como alternativa, por ejemplo, un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética de la presente invención puede contener una combinación de modificaciones entre las que se incluyen la eliminación, sustitución, inserción y derivatización mediante PEGilación (u otra fracción, por ejemplo, polímero, cadena de ácido graso, amidación en el extremo C). Dicho polipéptido químico puede producirse en etapas. En la primera etapa, un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética intermedio que contiene las modificaciones de eliminación, sustitución, inserción y cualquier combinación de las mismas, puede producirse como se describe mediante técnicas recombinantes. A continuación, después de una etapa de purificación opcional como se describe en el presente documento, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética intermedio se PEGila (o se somete a otra derivatización química, por ejemplo, acilación, amidación en el extremo C) a través de modificación química con un reactivo de PEGilación adecuado (por ejemplo, de NeKtar Transforming Therapeutics, San Carlos, California), produciendo el derivado de polipéptido diseñado mediante ingeniería genética deseado. El experto en la materia apreciará que el procedimiento anteriormente descrito puede generalizarse para aplicar un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética que contiene una combinación de modificaciones seleccionadas entre eliminación, sustitución, inserción, derivatización y otros medios de modificación bien conocidos en la técnica y contemplados por la presente invención.

Los péptidos pueden purificarse mediante cualquiera de una serie de procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos en el presente documento. En un procedimiento, los péptidos se purifican mediante RP-HPLC (preparativa y analítica) usando un sistema Delta Prep 3000 de Waters. Una columna preparativa C4, C8 o C18 (10 µm, 2,2 x 25 cm; Vydac, Hesperia, Calif.) puede usarse para aislar péptidos, y la pureza puede determinarse usando una columna analítica C4, C8 o C18 (5 µm, 0,46 x 25 cm; Vydac). Se pueden suministrar disolventes (A = TFA al 0,1 %/agua y B = TFA al 0,1 %/CH₃CN) a la columna analítica a un caudal de 1,0 ml/min y a la columna preparativa a 15 ml/min. Se pueden realizar análisis de aminoácidos en el sistema Waters Pico Tag y procesarse usando el programa Maxima. Los péptidos se pueden hidrolizar mediante hidrólisis ácida en fase vapor (115 °C, 20-24 h). Se pueden derivatizar los hidrolizados y analizarse mediante procedimientos convencionales (Cohen y col., "THE PICO TAG METHOD: A MANUAL OF ADVANCED TECHNIQUES FOR AMINO ACID ANALYSIS", pág. 11-52, Millipore Corporation, Milford, Mass. (1989)). El análisis del bombardeo rápido de átomos se puede llevar a cabo mediante M-Scan, Incorporated (West Chester, Pa.). Se puede realizar la calibración de la masa usando yoduro de cesio o yoduro de cesio/glicerol. Se puede llevar a cabo el análisis de ionización por desorción de plasma usando la detección por tiempo de vuelo en un espectrómetro de masas Bio-Ion 20 de Applied Biosystems.

Ensayo de expresión de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética. Se dispone de procedimientos para evaluar el nivel de expresión de la proteína en una célula hospedadora. Los procedimientos útiles para evaluar el nivel de expresión de la proteína en una célula hospedadora se ilustran en el siguiente protocolo típico. Se transforman aproximadamente 25 µl de células BL21 de *E. coli* con 2 µl de ADN de plásmido (vector de expresión para el polinucleótido diseñado mediante ingeniería genética). Las células se pueden sembrar en placas e incubarse durante la noche a 37 °C o a temperatura ambiente (TA) durante un período de 48 h. Se puede seleccionar una sola colonia y usarse para el crecimiento del cultivo iniciador en 4 ml de medio LB con un antibiótico adecuado durante ~6 h. Se pueden preparar soluciones madre de glicerol añadiendo 100 µl de glicerol estéril al 80 % a una solución madre de 900 µl, que luego se puede mezclar suavemente y almacenarse a -80 °C. Se puede retirar una muestra de 250 µl de la muestra de TCP no inducida. Se puede inocular una alícuota, por ejemplo, 2 ml de medio Magic que contiene un antibiótico adecuado con 5 µl de un cultivo iniciador, que luego se puede incubar durante la noche (hasta 24 h) a 37 °C, 300 rpm. Como se conoce en la técnica, el medio Magic es autoinductor. Como alternativa, se pueden inocular 60 ml de medio Magic que contiene un antibiótico adecuado con 60 µl de un cultivo iniciador en un

matraz Thompson de 250 ml o 125 ml, que luego se puede incubar durante la noche (hasta 24 h) a 30 °C, 300 rpm. Después de la incubación, se pueden retirar 250 µl del cultivo de cada tubo y aglomerarse las células. La célula se puede volver a suspender en 1 ml de Tris 50 mM pH 8, NaCl 150 mM, al que se pueden añadir 0,1 volúmenes (100 µl) de reactivo de cultivo POP y 1 µl de r-lisozima (dilución 1:750 en tampón de r-lisozima). La mezcla se puede

5 mezclar bien e incubarse al menos 10 min a TA. La preparación puede centrifugarse a continuación 10 min a 14.000 xg. El sobrenadante (fracción soluble) se puede retirar y retenerse, y las muestras se pueden preparar para el análisis del gel (15 µl + 5 µl de LDS). El aglomerado de cuerpos de inclusión restante se puede volver a suspender en 1 ml de SDS al 1 % con sonicación. La muestra puede prepararse para el análisis del gel (15 µl + 5 µl de LDS). Para muestras no inducidas, se pueden añadir 1,0 volúmenes de reactivo de cultivo POP y 1 µl de r-lisozima

10 (dilución 1:750 en tampón de r-lisozima). La mezcla se puede mezclar bien e incubarse al menos 10 min a TA. Estas muestras pueden no necesitar centrifugarse. La muestra puede prepararse luego para el análisis del gel (15 µl + 5 µl de LDS). Se pueden analizar geles NU-PAGE (4-12 %) no reducidos en tampón MES x1 y tefñirse con el protocolo microondas SimplyBlue. Se puede realizar el destefñido durante la noche, como se conoce en la técnica. Se puede retener una imagen en gel, y analizarse para determinar los niveles de expresión de la proteína.

15 **Preparación de cuerpos de inclusión.** Para los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética que se encuentran en la fracción del cuerpo de inclusión, puede ser beneficioso el siguiente procedimiento. El aglomerado celular puede volverse a suspender en un mínimo de 100 ml de tampón de lisis por cada 50 ml de cultivo. Tras la adición de 30 ml, se puede usar una pipeta de 10 ml para la resuspensión, a continuación, el tubo se puede lavar con 70 ml más. La solución de células resuspendidas se puede procesar varias veces, por ejemplo, 4 pasadas,

20 mediante un microfluidizador a 689,48 kPa (min) teniendo cuidado de mantener la cámara en agua helada durante el procedimiento completo. La suspensión fluidizada puede centrifugarse a 14000 xg, 20 min (por ejemplo, JLA 10.5, 10.000 rpm, usando frascos Nalgene® de 250 ml). El aglomerado de cuerpos de inclusión puede volverse a suspender en hielo en tampón de lisis enfriado con una barrita agitadora y una placa de agitación durante 1 hora a 4 °C tras la perturbación con la punta de la pipeta. El aglomerado puede volverse a suspender una segunda vez en H₂O destilada con una barrita agitadora y una placa de agitación durante 1 hora a 4 °C tras perturbación con una

25 punta de pipeta, seguido por centrifugación a 14.000 xg, 15 min. El sobrenadante puede eliminarse y desecharse. El producto resultante puede almacenarse a -80 °C.

Purificación de proteínas. Como se describe en el presente documento, se conocen numerosos procedimientos para el aislamiento de los polipéptidos expresados. Lo siguiente es un ejemplo. Se pueden solubilizar los

30 aglomerados de los cuerpos de inclusión en un volumen adecuado de tampón de solubilización (urea 8 M o guanidina 8 M, Tris 50 mM, DTT 10 mM, pH 7,75) durante 1 hora a TA. Los aglomerados solubilizados pueden centrifugarse durante 20 min a 27.000 g. El sobrenadante filtrado (por ejemplo, 0,4 µm) puede transferirse gota a gota en un volumen adecuado de tampón de replegamiento (Tris-HCl 50 mM, urea 1 M, arginina 0,8 M, cisteína 4 mM, cistamina 1 mM; pH 8) a TA. El resultado puede colocarse luego a 4 °C durante la noche o más con un mezclado suave. Las muestras se pueden concentrar y analizarse sobre una columna de filtración en gel (Superdex™ 75 26/60) a 1-2 ml/min en un entorno a 4 °C usando un GE Healthsciences AKTAFPLC™. Se pueden

35 identificar las fracciones que contienen la proteína adecuada mediante SDS-PAGE, combinarse y analizarse mediante una segunda columna de filtración en gel. La proteína combinada puede concentrarse después en un filtro Amicon hasta una concentración adecuada y evaluarse para los niveles de endotoxina usando, por ejemplo, el lector Endosafe® PTS (Charles River), como se conoce en la técnica. Una vez que una muestra de proteína ha pasado los criterios de la endotoxina, se puede esterilizar mediante filtración, dispensarse en alícuotas y analizarse mediante ensayos de control de calidad. Los ensayos de control de calidad pueden incluir HPLC-HEC analítica, SDS-PAGE no reductor y RP HLC-MS para obtener una masa aproximada. Las proteínas se pueden obtener en 1 x PBS (cloruro de sodio 137 mM, cloruro de potasio 2,7 mM, fosfato disódico 4,3 mM, fosfato monopotásico 1,4 mM, pH 7,2),

40 distribuido en alícuotas y congelado de forma ultrarrápida para el almacenamiento a -70 a -80 °C.

IV. Procedimientos de uso y tratamiento de la enfermedad

Indicaciones. Se contempla el tratamiento de forma beneficiosa de varias enfermedades y trastornos mediante los compuestos polipeptídicos y los procedimientos descritos en el presente documento.

50 **Obesidad y sobrepeso.** La obesidad y sus trastornos asociados que incluyen sobrepeso son problemas de salud pública comunes y graves en Estados Unidos y a nivel mundial. La obesidad en la parte superior del cuerpo es el mayor factor de riesgo para la diabetes mellitus de tipo 2 y es un gran factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. La obesidad es un factor de riesgo reconocido para la hipertensión, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca congestiva, apoplejía, enfermedad de la vesícula, artrosis, apnea del sueño, trastornos reproductivos tales como el síndrome de ovarios poliquísticos, cánceres de mama, Próstata y colon, y una mayor incidencia de

55 complicaciones de la anestesia general. Véanse, por ejemplo, Kopelman, 2000, *Nature* 404:635-43.

La obesidad reduce la duración de la vida y conlleva un riesgo grave de comorbilidades enumeradas anteriormente, así como trastornos tales como infecciones, varices, acantosis nigricans, eccema, intolerancia al ejercicio, resistencia a la insulina, hipertensión, hipercolesterolemia, coleditiasis, lesión ortopédica y enfermedad tromboembólica. Véase, por ejemplo, Rissanen y col., 1990, *Br. Med. J.*, 301:835-7. La obesidad también es un

60 factor de riesgo para el grupo de afecciones denominadas síndrome de resistencia a la insulina, o "síndrome X" y síndrome metabólico. El coste médico a nivel mundial de la obesidad y los trastornos asociados es enorme.

Se cree que la patogénesis de la obesidad es multifactorial. Un problema es que, en los sujetos obesos, la disponibilidad de nutrientes y el gasto energético no se equilibran hasta que hay un exceso de tejido adiposo. El sistema nervioso central (SNC) controla el equilibrio de energía y coordina una variedad de actividades conductuales, autónomas y endocrinas adecuadas para el estado metabólico del animal. Los mecanismos o sistemas que controlan estas actividades se distribuyen ampliamente por el cerebro anterior (por ejemplo, hipotálamo), romboencéfalo (por ejemplo, pedúnculo cerebral) y médula espinal. Finalmente, la información metabólica (es decir, la disponibilidad de combustible) y la información cognitiva (es decir, las preferencias de aprendizaje) procedente de estos sistemas se integra, y la decisión de participar en comportamientos de apetito (búsqueda de comida) y consumidores (ingestión) bien se activan (adquisición e inicio de comida) o se desactivan (finalización de la comida). Se cree que el hipotálamo es principalmente responsable de integrar estas señales y de emitir luego las órdenes al tallo cerebral. Los núcleos del tallo cerebral son los que controlan los elementos del sistema de control motor consumidor (por ejemplo, los músculos responsables de la masticación y la deglución). Como tales, estos núcleos del SNC se han denominado literalmente constituyentes de la "vía común final" del comportamiento de ingestión.

La evidencia neuroanatómica y farmacológica sostiene que las señales de energía y la homeostasis nutricional se integran en los núcleos del cerebro anterior y que el sistema de control motor consumidor reside en los núcleos del tallo cerebral, probablemente, en regiones que rodean el núcleo motor del trigémino. Existe una extensa conexión recíproca entre el hipotálamo y el tallo cerebral. Varios agentes terapéuticos anti-obesidad dirigidos contra el SNC (por ejemplo, pequeñas moléculas y péptidos) se centran predominantemente en los sustratos del cerebro anterior que residen en el hipotálamo y/o en los sustratos del romboencéfalo que residen en el tallo cerebral.

La obesidad sigue siendo un trastorno metabólico poco tratable, crónico, esencialmente intratable. Por consiguiente, existe una necesidad de nuevos tratamientos útiles en la reducción del peso y/o en el mantenimiento de peso de un sujeto. Dichos tratamientos conducirían a un efecto profundamente beneficioso sobre la salud del sujeto. Los procedimientos y tratamientos que emplean los péptidos modificados mediante ingeniería genética desvelados en el presente documento, tanto solos como en combinación con otros agentes antiobesidad (véanse, por ejemplo, los documentos WO 2009064298 y US 20080207512) pueden proporcionar dichos efectos beneficiosos.

Deficiencia de la leptina. La deficiencia de la leptina ha mostrado dar resultado en la obesidad. Una forma de deficiencia de la leptina es la deficiencia de la leptina congénita, un trastorno genético raro. Véase Montaque y col., 1997, *Nature* 387: 903-908. La deficiencia grave de leptina puede deberse a una diabetes mellitus deficiente en insulina no controlada que produzca la destrucción de células β secretoras de insulina. Existe la teoría de que la carencia de insulina conduce a la síntesis y al almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo, que evita la ganancia de peso y, a su vez, reduce drásticamente los niveles de leptina en plasma debido a que la leptina se sintetiza en tejido adiposo. Estas y otras deficiencias de leptina, y las enfermedades y los trastornos que son el resultado de dichas deficiencias, se pueden tratar con tratamiento de sustitución de leptina, tal como con inyecciones diarias de leptina o inyecciones de agonistas de leptina. Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento pueden proporcionar un tratamiento terapéutico más conveniente y ventajoso de dichas enfermedades y trastornos.

Diabetes y enfermedad cardiovascular. La diabetes mellitus es reconocida como una enfermedad crónica compleja, en la que del 60 % al 70 % de todos los casos fatales entre pacientes diabéticos se deben a complicaciones cardiovasculares. La diabetes no se considera solo una enfermedad con un riesgo equivalente a una enfermedad cardíaca coronaria, sino que también se identifica como un predictor independiente de episodios adversos, incluyendo infarto de miocardio recurrente, insuficiencia cardíaca congestiva y muerte tras un incidente cardiovascular. Cabría esperar que la adopción de un control más estricto de la glucosa y un tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovasculares redujeran el riesgo de complicaciones de la enfermedad cardíaca coronaria y que mejorasen la supervivencia global entre los pacientes diabéticos. Sin embargo, los pacientes diabéticos tienen dos o tres veces más probabilidad de sufrir un infarto de miocardio agudo que los pacientes no diabéticos, y los pacientes diabéticos viven de ocho a treinta años menos que los pacientes no diabéticos.

Comprendiendo la naturaleza de alto riesgo de los pacientes diabéticos/con infarto de miocardio agudo, las directrices de práctica clínica de la American College of Cardiology/American Heart Association ("ACC/AHA") para el tratamiento de pacientes hospitalizados con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación de ST (denominados en conjunto "ACS") reconocieron recientemente que los pacientes diabéticos hospitalizados son una población especial que requiere un tratamiento intensivo de la hiperglucemia. De manera específica, las directrices indican que el tratamiento de la disminución de la glucosa para pacientes diabéticos/ACS hospitalizados debe dirigirse a conseguir una glucosa preprandial inferior a 10 mg/dl, un objetivo máximo diario de 180 mg/dl, y una hemoglobina A1c posterior a la descarga inferior al 7 %.

En una muestra nacional de pacientes de ACS de la tercera edad, se demostró que un aumento en la mortalidad de 30 días en los pacientes diabéticos correspondió a los pacientes que tenían mayores valores de glucosa al ser ingresados en el hospital. Véase "Diabetic Coronary Artery Disease & Intervention," *Coronary Therapeutics* 2002, Oak Brook, IL, 20 de septiembre de 2002. Hay cada vez más evidencias de que la hiperglucemia sostenida en lugar de la glucosa elevada transitoriamente al ingresarse en el hospital está relacionada con episodios adversos graves. Aunque no se conoce fácilmente la medida ideal de la hiperglucemia y el riesgo vascular en pacientes, parece que el

valor medio de la glucosa durante la hospitalización es más predictivo de la mortalidad. En un estudio diferente de pacientes con ACS procedentes de cuarenta hospitales de Estados Unidos, se descubrió que la hiperglucemia persistente, al contrario que los valores de glucosa aleatorios en el ingreso en el hospital, fue más predictiva de la mortalidad en el hospital. Véase "Acute Coronary Syndrome Summit: State of the Art" Kansas City, MO, 21 de septiembre de 2002. En comparación con los valores de glucosa en el ingreso, un modelo logístico de regresión del control de la glucosa durante la hospitalización completa fue más predictivo de mortalidad. Hubo casi un riesgo de mortalidad del doble durante la hospitalización por cada 10 mg/dl de aumento en la glucosa por encima de 120 mg/dl. En una cohorte más pequeña de pacientes diabéticos/de ACS consecutivos, hubo un aumento gradual de la mortalidad en un año con niveles de glucosa crecientes tras el ingreso en hospital. En el escenario del hospital, las directrices de ACC/AHA sugieren el inicio de un tratamiento agresivo de insulina para conseguir menor glucosa en sangre durante la hospitalización.

Se ha notificado que la leptina puede tener un beneficio directo para tratar la diabetes, particularmente en la diabetes de tipo I y la diabetes de tipo II, con o sin la presencia de obesidad, y más concretamente en condiciones de bajo contenido de leptina en suero. Se ha informado que la recuperación de la leptina redujo o evitó la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia en diversos modelos animales de diabetes de tipo 1 y 2 con o sin obesidad asociada. Por ejemplo, altos niveles de leptina en plasma generados bien por la administración farmacológica de leptina o bien con un tratamiento génico adenovírico redujeron la hiperglucemia y los aumentos asociados de los niveles de glucagón en plasma en diabetes inducida por STZ, a pesar de niveles persistentemente bajos de insulina.

Enfermedades de regulación de lípidos. Como se conoce en la técnica, la lipodistrofia se caracteriza por dolencias anómalas o degenerativas del tejido adiposo corporal. La dislipidemia es una perturbación en el componente lípido normal de la sangre. Se cree que la elevación prolongada de los niveles de insulina puede conducir a dislipidemia. La hiperlipidemia es la presencia de niveles aumentados o anómalos de lípidos y/o lipoproteínas en la sangre. La amenorrea hipotalámica es una afección en la que se detiene la menstruación durante algunos meses debido a un problema que implica el hipotálamo. Se ha encontrado que el tratamiento de reemplazo de la leptina en mujeres con amenorrea hipotalámica mejora los ejes de las hormonas de la reproducción, tiroides, y del crecimiento y los marcadores de la formación ósea sin producir efectos adversos. Véase, por ejemplo, Oral y col., *N Engl J Med.* 2004, 351: 959-962, 987-997. La enfermedad del hígado graso, por ejemplo, la enfermedad del hígado graso no alcohólica (NAFLD) se refiere a una amplia gama de enfermedades hepáticas que varía desde simplemente hígado graso (esteatosis), a esteatohepatitis no alcohólica (NASH), a cirrosis (irreversible, cicatrización avanzada del hígado). Todas las etapas de NAFLD tienen en común la acumulación de grasa (infiltración grasa) en las células del hígado (hepatocitos). Se cree que la leptina es uno de los reguladores clave para la inflamación y la progresión de la fibrosis en diversas enfermedades crónicas del hígado incluyendo NASH. Véase, por ejemplo, Ikejima y col., *Hepatology Res.* 33:151-154.

Además, sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que la deficiencia relativa de insulina en la diabetes de tipo 2, la toxicidad de la glucosa y una mayor carga de ácido graso libre hepático a través de una administración elevada desde el tejido adiposo intraabdominal mediante la vena porta, están implicados como posibles causas en los trastornos de hígado graso. De hecho, existe la teoría de que la conducta alimentaria es el factor clave que impulsa el síndrome metabólico de obesidad con sus muchos corolarios, incluyendo NASH. Por consiguiente, los tratamientos destinados a disminuir la ingesta de comida y aumentar el número de comidas de menor cantidad, como se ha demostrado en la diabetes de tipo 2, puede tratar y evitar eficazmente la NASH. Los fármacos que potencian la secreción de insulina y la pérdida de peso, y que retrasan el vaciado gástrico también son eficaces para aumentar la tolerancia a la glucosa y, de esta manera, pueden mejorar el hígado graso con su hiperinsulinemia asociada. Por lo tanto, el uso de una leptina, un análogo de leptina, por ejemplo, metreleptina, o un fragmento activo de la misma, puede ser también adecuado como una modalidad de tratamiento para esta afección. Por consiguiente, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento que incluyen una leptina, un análogo de leptina o un fragmento activo de la misma, pueden ser útiles en el tratamiento de los trastornos del hígado graso.

Enfermedad del Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer (EA), como se conoce en la técnica, se asocia con placas y ovillos en el cerebro que incluyen una desregulación de la proteína A-beta. Se cree que los lípidos cerebrales están implicados de forma compleja en las vías A-beta patógenas, y que un modulador importante de la homeostasia de los lípidos es leptina. Por consiguiente, la leptina puede modular la quinesia de la A-beta bidireccional, reduciendo sus niveles extracelularmente. De hecho, se ha demostrado que la administración crónica de leptina a animales transgénicos-EA redujo la carga de A-beta cerebral, subrayando su potencial terapéutico. Véase Fewlass y col., 2004, *FASEB J.*, 18:1870-1878. Además, la diabetes mellitus de tipo 2 y la EA comparten características epidemiológicas y bioquímicas en tanto en cuanto ambas se caracterizan por agregados de proteínas insolubles con una configuración fibrilar - amilina en los islotes pancreáticos de tipo 2 DM, y A β en la EA cerebral. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que mecanismos tóxicos similares pueden caracterizar la DM y la EA de tipo 2. Véase Lim y col., *FEBS Lett.*, 582:2188-2194.

Síndrome metabólico X. El síndrome metabólico X se caracteriza por resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión y distribución visceral de tejido adiposo, y desempeña un papel fundamental en la patofisiología de la diabetes de tipo 2. También se ha descubierto que está muy correlacionado con la NASH, fibrosis y cirrosis hepática.

Por consiguiente, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento del síndrome metabólico X.

Enfermedad de Huntington. La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante. Las características de la enfermedad incluyen perturbaciones motoras, demencia, problemas psiquiátricos y pérdida de peso no prevista. Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento pueden ser útiles en el tratamiento de la enfermedad de Huntington.

Por consiguiente, en un aspecto, se proporciona un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto. El sujeto necesita el tratamiento para la enfermedad o del trastorno. La enfermedad o el trastorno puede ser lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso o diabetes (incluyendo de tipo I y tipo II). Las enfermedades y los trastornos adicionales que se pueden tratar mediante los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento incluyen la esteatohepatitis no alcohólica (NASH), la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), el síndrome metabólico X y la enfermedad de Huntington. El procedimiento de tratamiento incluye la administración al sujeto de un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética como se describe en el presente documento en una cantidad eficaz para el tratamiento de la enfermedad o del trastorno. El polipéptido diseñado mediante ingeniería genética incluirá una leptina con HD1, un fragmento de leptina o un análogo de leptina. Por consiguiente, el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética puede tener una de las siguientes estructuras: ABD-HD1, HD1-ABD, ABD-L1-HD1 o HD1-L1-ABD.

En todas las realizaciones de tratamiento descritas en el presente documento, la leptina puede ser leptina o metroleptina humana. En algunas realizaciones, el análogo de leptina tiene al menos el 50 %, por ejemplo, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad con la leptina humana. En algunas realizaciones, el análogo de leptina tiene al menos el 50 %, por ejemplo, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad con la leptina murina. En algunas realizaciones, el análogo de leptina tiene al menos el 50 %, por ejemplo, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad con la leptina de rata. En algunas realizaciones, el análogo de leptina tiene al menos el 50 %, por ejemplo, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad con la leptina de ornitorrinco. En algunas realizaciones, el análogo de leptina tiene al menos el 50 %, por ejemplo, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 98 % o incluso más, de identidad con la leptina de foca. En algunas realizaciones, el análogo de leptina es leptina A100, A300 o A500.

I. Ensayos

Los procedimientos de producción y ensayo de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento, en general, están disponibles para el técnico experto. Además, se describen procedimientos específicos en el presente documento, así como en las publicaciones de patente y otras referencias citadas en el presente documento.

Ingesta de comida. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que la ingesta de comida es útil para evaluar la utilidad de un compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, se sabe que numerosas patologías metabólicas están relacionadas con la ingesta de comida (por ejemplo, diabetes, obesidad). Por consiguiente, se puede realizar una selección inicial para determinar el grado en el que la ingesta de comida está modulada por la administración de los compuestos descritos en el presente documento, y la selección inicial positiva puede ser de utilidad en el desarrollo posterior de un compuesto.

Se dispone de una variedad de ensayos de ingesta de comida para los expertos en la materia. Por ejemplo, en el "modelo de jaula doméstica" de ingesta de comida, así denominado, los sujetos (por ejemplo, ratas) se mantienen en su jaula doméstica, y se mide la ingesta de comida junto con el peso total del sujeto tras la inyección del compuesto de ensayo. En el "modelo de patrones de alimentación" del ensayo de ingesta de comida, así denominado, los sujetos (por ejemplo, ratas) se habitan a la cámara de alimentación y a las inyecciones antes del ensayo. Tras la administración del compuesto de ensayo, los sujetos se colocan inmediatamente en la cámara de alimentación, y se determina la ingesta de comida automáticamente en función del tiempo (por ejemplo, intervalos de 1 min). Para ambos ensayos, el alimento es un pienso convencional o cualquiera de varios piensos (por ejemplo, con un alto contenido de grasa) conocido en la técnica. En el ensayo denominado "ingesta de comida de ratón", puede probarse un compuesto de ensayo para la supresión del apetito, o para un efecto de ganancia de peso corporal en ratones con obesidad inducida por dieta (DIO). En un ensayo de ingesta de comida de ratón típico, los ratones NIH/Swiss hembras (8-24 semanas de edad) son grupos alojados con un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 horas encendiendo la luz las 6:00. El agua y la dieta convencional de pienso de ratón en forma de gránulos están disponibles a voluntad, excepto como se ha indicado. Se mantienen los animales en ayunas comenzando a aproximadamente las 15:00 h, 1 día antes del experimento. La mañana del experimento, los animales se dividieron en grupos experimentales. En un estudio típico, n = 4 jaulas con 3 ratones/jaula. En un punto temporal = 0 min, se administró a todos los animales una inyección intraperitoneal de vehículo o compuesto, normalmente en una cantidad que varía entre aproximadamente 10 nmol/kg a 75 nmol/kg, y se administra inmediatamente una cantidad previamente pesada (10-15 g) del pienso convencional. Se retiró la comida y se pesaron en diferentes momentos, normalmente, a los 30, 60 y 120 minutos, para determinar la cantidad de comida consumida. Véase, por ejemplo, Morley y col., 1994, *Am. J. Physiol.*

267:R178-R184). Se calculó la ingesta de comida sustrayendo el peso de la comida restante en el punto temporal de, por ejemplo, 30, 60, 120, 180 y/o 240 minutos, del peso de la comida proporcionada inicialmente en un punto temporal = 0. Los efectos significativos del tratamiento se identifican mediante ANOVA ($p < 0,05$). Cuando existe una diferencia significativa, se compararon las medias del ensayo con la media del control usando la prueba de Dunnett (Prism v. 2.01, GraphPad Software Inc., San Diego, Calif.). Para cualquier ensayo descrito en el presente documento, la administración del compuesto de ensayo puede ser por cualquier medio, incluyendo inyección (por ejemplo, subcutánea, intraperitoneal, y similares), Oral u otros procedimientos de administración conocidos en la técnica.

Ensayos *in vitro*. Sin desear quedar ligados a teoría alguna o mecanismo de acción, se cree que existe una correlación entre los resultados de los ensayos *in vitro* (por ejemplo, receptor), y la utilidad de los agentes para el tratamiento de enfermedades y trastornos metabólicos. Por consiguiente, los ensayos *in vitro* (por ejemplo, ensayos celulares) son de utilidad como estrategia de selección par posibles agentes metabólicos, como se describe en el presente documento. Se conoce en la técnica una variedad de ensayos *in vitro*, incluyendo los descritos a continuación.

Ensayo de unión a la leptina. La unión a la leptina se puede medir por la potencia de un compuesto de ensayo para desplazar leptina recombinante marcada con ^{125}I (murina) de la superficie de la membrana que expresa el receptor quimérico de leptina (Hu) - EPO (Mu) presentado por la estirpe de células 32D OBECA (*J Biol Chem* 1998; 273(29): 18365-18373). Se pueden preparar membranas celulares purificadas mediante la homogeneización a partir de cultivos celulares confluentes de células 32D OBECA. Las membranas se pueden incubar con ^{125}I -rec-Murino-Leptina y concentraciones crecientes del compuesto de ensayo durante 3 horas a temperatura ambiente en placas de poliestireno de 96 pocillos. Después, se pueden separar las fracciones de ligando unidas y no unidas mediante filtración rápida en placas de 96 pocillos GF/B previamente bloqueadas al menos durante 60' en PEI (polietileneimina) al 0,5 %. A continuación, las placas de fibra de vidrio de pueden secar, se añade el reactivo de centelleo, y se determina el valor de CPM leyendo en un contador de centelleo de múltiples pocillos capaz de leer el yodo radiomarcado.

Ensayo funcional de la leptina. Niveles crecientes de STAT5 fosforilado (transductor de señal y activador de la transcripción 5) se pueden medir después del tratamiento de células 32D-Keptin que expresan de forma ectópica el receptor quimérico Hu-Leptina/Mu-EPO con un compuesto de ensayo. Se puede extraer la leptina de células 32DKeptin (idénticas a las células 32D-OBECA, pero mantenidas en cultivo con leptina) durante la noche y después se pueden tratar con compuestos de ensayo en placas de 96 pocillos durante 30 minutos a 37 °C, seguido de la extracción de las células. Los niveles de pSTAT5 en los lisados celulares se pueden determinar usando el kit de ensayo Perkin Elmer AlphaScreen® SureFire® pSTAT5 en un formato de 384 pocillos (Proxiplate™ 384 Plus). La eficacia de los compuestos de ensayo se puede determinar con respecto a la señal máxima de los lisados celulares procedentes de células tratadas con leptina humana.

VI. Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos descritos en el presente documento combinados junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, vehículo). La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a excipientes farmacéuticos, por ejemplo, sustancias vehículo farmacéutica y fisiológicamente aceptables, tanto orgánicas como inorgánicas, para aplicación enteral o parenteral que no reaccionen de forma perjudicial con el principio activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, soluciones salinas (por ejemplo, solución de Ringer y similares), alcoholes, aceites, gelatinas e hidratos de carbono tales como lactosa, amilosa o almidón, ésteres de ácido graso, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidina. Dichos preparados se pueden esterilizar y, si se desea, mezclarse con agentes auxiliares tales como lubricantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, colorantes y/o sustancias aromáticas, y similares, que no reaccionen perjudicialmente con los compuestos de la invención.

En un aspecto adicional, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un polipeptídico modificado por ingeniería genética descrito en el presente documento en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es una composición farmacéutica de larga duración. La expresión "de larga duración" en el contexto de administración de una composición farmacéutica se refiere a la duración de la acción. Por consiguiente, una composición farmacéutica de larga duración puede administrarse a intervalos de, por ejemplo, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes o incluso más tiempo. En una realización preferida, la administración es una vez al día (es decir, "una vez al día"). En realizaciones más preferidas, la administración es una vez a la semana (es decir, "una vez a la semana").

A. Procedimientos

Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento se pueden administrar solos o se pueden administrar conjuntamente a un sujeto. Se entiende que la administración conjunta incluye la administración simultánea o secuencial de los compuestos individualmente o en combinación (más de un

compuesto). Por ejemplo, se ha descubierto que la obesidad se puede tratar ventajosamente con un tratamiento combinado que incluye una leptina (por ejemplo, metreleptina) y algunos otros compuestos contra la obesidad. Véase, por ejemplo, la solicitud publicada de EE.UU. n.º. 2008/0207512. Por consiguiente, un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento que comprende un ABD y una leptina podría ser útil para el tratamiento de la obesidad. Como alternativa, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética individuales se pueden tener que administrar simultáneamente con otros agentes contra la obesidad, tales como exenatida o liraglutida.

En algunas realizaciones, las formulaciones y los procedimientos descritos en el presente documento establecen además que el polipéptido modificado por ingeniería genética de leptina o análogo de leptina se administra simultáneamente con uno o más agentes antidiabéticos, tales como agentes anti-hiperglucémicos, por ejemplo, insulina, amilinas, pramlintida, metformina.

En algunas realizaciones, las formulaciones y los procedimientos descritos en el presente documento establecen además que el polipéptido modificado por ingeniería genética de leptina o análogo de leptina se administra simultáneamente con uno o más agentes de disminución del colesterol y/o los triglicéridos. Los agentes ilustrativos incluyen inhibidores de la HMG CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina); secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colessevelam, colestiramina, colestipol); fibratos (por ejemplo, fenofibrato, clofibrato, gemfibrozil); ezetimiba, ácido nicotínico, probucol, una combinación de lovastatina/niacina; una combinación de atorvastatina/amlodipina; y una combinación de simvastatina/ezetimiba.

La presente divulgación proporciona la composición para su uso como un medicamento, es decir, para su uso en terapia, ya que el compuesto de la leptina es un compuesto terapéuticamente activo, y sorprendentemente conserva la actividad cuando se fusiona con un ABD. Las composiciones que comprenden un polipéptido modificado por ingeniería genética, ya sea en forma líquida o seca, y opcionalmente al menos un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable también se contemplan específicamente y se ilustran en el presente documento.

La composición tiene una capacidad de asociarse con albúmina *in vivo* o *in vitro*. En casos determinados, puede ser beneficioso formar un complejo de la composición con albúmina fuera de un organismo vivo, es decir, añadir albúmina exógena a la composición. Dicha composición se puede liofilizar, proporcionando una formulación que sea adecuada para el almacenamiento a temperatura ambiente. Por tanto, la presente divulgación también proporciona una composición como se ha definido anteriormente que comprende además albúmina, tal como albúmina de suero humano, y que puede estar opcionalmente en forma seca.

La administración simultánea puede realizarse administrando por separado el polipéptido modificado mediante ingeniería genética de leptina, análogo de leptina o agonista del análogo de leptina con el segundo agente, o administrando una sola formulación farmacéutica que comprenda el polipéptido modificado mediante ingeniería genética de leptina, análogo de leptina o agonista de leptina y el segundo agente. Las pautas posológicas apropiadas para los segundos agentes se conocen en general en la técnica.

Los preparados también se pueden administrar simultáneamente, cuando se desee, con otras sustancias activas (por ejemplo, para reducir la degradación metabólica) como se conoce en la técnica u otros agentes terapéuticamente activos.

Amilinas. La amilina es una hormona peptídica sintetizada por las células β pancreáticas que se secreta junto con la insulina en respuesta a la ingesta de nutrientes. La secuencia de la amilina se conserva altamente en las especies de mamíferos, con similitudes estructurales con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), las calcitoninas, las intermedinas y la adrenomedulina, como se conoce en la técnica. Las acciones glucorreguladoras de la amilina se complementan con las de la insulina mediante la regulación de la tasa de aparición de glucosa en la circulación mediante la supresión de la secreción de glucagón estimulada por nutrientes y la desaceleración del vaciamiento gástrico. En pacientes con diabetes tratados con insulina, pramlintida, un análogo sintético y equipotente de la amilina humana, reduce las excursiones de glucosa posprandiales al suprimir la secreción posprandial de glucagón inadecuadamente elevada y ralentizando el vaciamiento gástrico. Las secuencias de amilina de rata, amilina humana y pramlintida son las siguientes:

amilina de rata: KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY (SEQ ID NO:108);

amilina humana: KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGAILSSTNVGSNTY (SEQ ID NO:109);

Pramlintida: KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY (SEQ ID NO:110).

Davalintida. La davalintida, también conocida como "AC-2307", es un potente agonista de la amilina útil en el tratamiento de varias indicaciones patológicas. Véanse los documentos WO 2006/083254 y WO 2007/114838. La davalintida es un polipéptido quimérico, que tiene una región de bucle N-terminal de la amilina o calcitonina y análogos de las mismas, una región de hélice alfa de al menos una parte de la región de hélice alfa de la calcitonina o análogos de la misma o una región de hélice alfa que tiene una parte de una región de hélice alfa de amilina y una región de hélice alfa de amilina o análogos de las mismas, y una región de cola C-terminal de la amilina o calcitonina. Las secuencias de la calcitonina humana, calcitonina de salmón y davalintida se indican a continuación:

calcitonina humana: CGNLSTCMLGTYTQDFNKFHTFPQTAIGVGAP (SEQ ID NO:111);

calcitonina de salmón: CSNLSTCVLGKLSQELHKLQTYPRNTGSGTP (SEQ ID NO:112);
davalintida: KCNTATCVLGRSLQELHRLQTYPRNTGSNTY (SEQ ID NO:113).

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que las amilinas y la davalintida, y los fragmentos y análogos de las mismas, pueden necesitar una amidación del extremo C para generar una respuesta biológica completa. Se entiende que los compuestos de amilina tales como los descritos en el presente documento que incluyen amilinas y/o davalintida, y fragmentos y análogos de las mismas, se pueden amidar con el extremo C.

Los "compuestos agonistas de amilina" incluyen péptidos de amilina naturales, péptidos análogos de amilina y otros compuestos (por ejemplo, moléculas pequeñas) que tienen actividad agonista de amilina. Los "compuestos agonistas de amilina" se pueden derivar de fuentes externas, pueden ser sintéticos o se pueden derivar mediante técnicas de ADN recombinante. Los compuestos agonistas de amilina tienen actividad de unión al receptor agonista de amilina, y pueden comprender aminoácidos (por ejemplo, naturales, no naturales o una combinación de los mismos), miméticos de péptidos, fracciones químicas, y similares. El técnico experto reconocerá los compuestos agonistas de amilina mediante ensayos de unión al receptor de amilina o midiendo la actividad agonista de amilina en ensayos sobre el músculo soleo. En una realización, los compuestos agonistas de amilina tendrán un valor de Cl_{50} de aproximadamente 200 nM o inferior, aproximadamente 100 nM o inferior, o aproximadamente 50 nM o inferior, en un ensayo de unión al receptor de amilina, tal como se describe en el presente documento, en la patente de EE.UU. n.º 5.686.411 y la publicación de EE.UU. n.º 2008/0176804. En una realización, los compuestos agonistas de amilina tendrán un valor de CE_{50} de aproximadamente 20 nM o inferior, aproximadamente 15 nM o inferior, aproximadamente 10 nM o inferior, o aproximadamente 5 nM o inferior en un ensayo en el músculo soleo, tal como se describe en el presente documento y en la patente de EE.UU. n.º 5.686.411. En una realización, el compuesto agonista de LA amilina tiene al menos un 90 % o un 100 % de identidad de secuencia con la ^{25,28,29}Proamilina humana (SEQ ID NO: 53). En una realización, el compuesto agonista de la amilina es una quimera peptídica de amilina (por ejemplo, amilina humana, amilina de rata y similar) y calcitonina (por ejemplo, calcitonina humana, calcitonina de salmón y similares). Los compuestos agonistas de la amilina adecuados e ilustrativos también se describen en la publicación de EE.UU. n.º 2008/0274952.

Por "análogo de amilina", como se usa en el presente documento, se entiende un agonista de amilina que tiene al menos un 50 % de identidad de secuencia, preferentemente al menos un 70 % de identidad de secuencia, con una forma natural de la amilina, tanto de rata como de ser humano o de cualquier otra especie, y se deriva de los mismos mediante modificaciones que incluyen inserciones, sustituciones, extensiones y/o eliminaciones de la secuencia de aminoácidos de referencia.

La secuencia análoga de amilina puede tener al menos el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 90 % o 95 % de identidad de secuencia de aminoácidos con la amilina de referencia. En un aspecto, el análogo tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o incluso 16 sustituciones, inserciones, extensiones y/o eliminaciones de aminoácidos con respecto al compuesto de referencia. En una realización, el análogo de amilina puede comprender sustituciones de aminoácidos conservativas o no conservativas (incluyendo los aminoácidos no naturales y las formas L y D). Estos análogos son preferentemente péptidos, derivados de péptidos o miméticos de péptidos. Los análogos de amilina típicos serán péptidos, en especial, de 32 a 37 aminoácidos, por ejemplo, de 27 a 45, en especial, de 28 a 38, e incluso de 31 a 36.

Los análogos de amilina con identidad con la amilina de rata y ser humano incluyen ^{25,28,29}Pro-h-amilina (pramlintida) (SEQ ID NO: 110); des-¹Lys-h-amilina (SEQ ID NO: 161); ²⁵Pro,²⁶Val,^{28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 162); ¹⁸Arg,^{25,28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 163); des-¹Lys,¹⁸Arg,^{25,28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 164); ¹⁸Arg,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 165); des-¹Lys,¹⁸Arg,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 166); des-¹Lys,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 167); ²⁵Pro,²⁶Val,^{28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 168); ²⁸Pro-h-amilina, 2,7-Ciclo-[²Asp,⁷Lys]-h-amilina (SEQ ID NO: 169); ²⁻³⁷h-amilina (SEQ ID NO: 170); ¹Ala-h-amilina (SEQ ID NO: 171); ²Ala-h-amilina (SEQ ID NO: 172); ^{2,7}Ala-h-amilina (SEQ ID NO: 173); ¹Ser-h-amilina (SEQ ID NO: 174); ²⁹Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 175); ^{25,28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 176); des-¹Lys,^{25,28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 177); ²³Leu,²⁵Pro,²⁶Val,^{28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 178); ²³Leu,²⁵Pro,²⁶Val,^{28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 179); des-¹Lys,²³Leu,²⁵Pro,²⁶Val,²⁸Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 180); ¹⁸Arg,²³Leu,²⁵Pro,²⁶Val,²⁸Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 181); ¹⁸Arg,²³Leu,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 182); ¹⁸Arg,²³Leu,^{25,28}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 183); ¹⁷Ile,²³Leu,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 184); ¹⁷Ile,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 185); des-¹Lys,¹⁷Ile,²³Leu,^{25,28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 186); ¹⁷Ile,¹⁸Arg,²³Leu-h-amilina (SEQ ID NO: 187); ¹⁷Ile,¹⁸Arg,²³Leu,²⁶Val,²⁹Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 188); ¹⁷Ile,¹⁸Arg,²³Leu,²⁵Pro,²⁶Val,^{28,29}Pro-h-amilina (SEQ ID NO: 189); ¹³Thr,²¹His,²³Leu,²⁶Ala,²⁸Leu,²⁹Pro,³¹Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 190); ¹³Thr,²¹His,²³Leu,²⁶Ala,²⁹Pro,³¹Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 191); des-¹Lys,¹³Thr,²¹His,²³Leu,²⁶Ala,²⁸Pro,³¹Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 192); ¹³Thr,¹⁸Arg,²¹His,²³Leu,²⁶Ala,²⁹Pro,³¹Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 193); ¹³Thr,¹⁸Arg,²¹His,²³Leu,^{28,29}Pro,³¹Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 194); and ¹³Thr,¹⁸Arg,²¹His,²³Leu,²⁵Pro,²⁶Ala,^{28,29}Pro,³¹Asp-h-amilina (SEQ ID NO: 195).

Los compuestos agonistas de amilina adecuados e ilustrativos también se describen en la publicación de patente de EE.UU. WO2010/085700.

Los análogos de amilina incluyen secuencias de aminoácidos de los restos 1-37 de la siguiente Fórmula (I), en la que hasta el 25 % de los aminoácidos expuestos en la Fórmula (I) se pueden eliminar o sustituir por un aminoácido

diferente:

X'-Xaa¹-Cys²-Asn³-Thr⁴-Ala⁵-Thr⁶-Cys⁷-Ala⁸-Thr⁹-Gln¹⁰-Arg¹¹-Leu¹²-Ala¹³-Asn¹⁴-Phe¹⁵-Leu¹⁶-Val¹⁷-His¹⁸-Ser¹⁹-Ser²⁰-Xaa²¹-Asn²²-Phe²³-Xaa²⁴-Xaa²⁵-Xaa²⁶-Xaa²⁷-Xaa²⁸-Xaa²⁹-Thr³⁰-Xaa³¹-Val³²-Gly³³-Ser³⁴-Asn³⁵-Thr³⁶-Tyr³⁷-X (SEQ ID NO:800) (I).

- 5 En la Fórmula (I), X' es hidrógeno, un grupo de protección con capuchón N-terminal o un enlazador a una fracción potenciadora de la duración. Xaa¹ es Lys o un enlace, Xaa²¹ es Lys, Cys o Asn, Xaa²⁴ es Lys, Cys o Gly, Xaa²⁵ es Lys, Cys o Pro, Xaa²⁶ es Lys, Cys o Ile, Xaa²⁷ es Lys, Cys o Leu, Xaa²⁸ es Lys, Cys o Pro, Xaa²⁹ es Lys, Cys o Pro y Xaa³¹ es Lys, Cys o Asn. Además, en cuanto a la Fórmula (I), la variable X representa una funcionalidad del extremo C (por ejemplo, un capuchón del extremo C). X es amino sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilamino sustituido o no sustituido, arilamino sustituido o no sustituido, aralquilamino sustituido o no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, aralquiloxi o hidroxilo sustituido o no sustituido. Si el extremo C del componente polipeptídico con la secuencia de los restos 1-37 de Fórmula (I) está protegido con una funcionalidad X, entonces X es preferentemente amina formando de esta forma una amida en el extremo C. En algunas realizaciones, hasta un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 % o incluso 50 % de los aminoácidos de los restos 1-37 de la Fórmula (I) están eliminados o sustituidos en un componente polipeptídico de acuerdo con la Fórmula (I). En algunas realizaciones, el componente análogo de amilina tiene 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 o incluso 16 sustituciones de aminoácidos con respecto a la secuencia de aminoácidos expuesta en la Fórmula (I). En algunas realizaciones, el análogo de amilina puede tener una secuencia que tenga una identidad de secuencia definida con respecto a los restos 1-37 de la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la Fórmula (I). En algunas realizaciones, la identidad de secuencia entre un análogo de amilina descrito en el presente documento y los restos 1-37 de la Fórmula (I) es de un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o incluso superior. En algunas realizaciones, hasta un 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 % o incluso menos de los aminoácidos expuestos en los restos 1-37 de la Fórmula (I) pueden estar eliminados o sustituidos por un aminoácido diferente. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia está comprendida en el intervalo del 75 %-100 %. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia está comprendida en el intervalo del 75 %-90 %. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia está comprendida en el intervalo del 80 %-90 %. En algunas realizaciones, la identidad de secuencia es al menos del 75 %. En algunas realizaciones, el análogo de amilina tiene la secuencia de los restos 1-37 de Fórmula (I).
- 30 En algunas realizaciones, los análogos de amilina incluyendo aquellos de Fórmula (I), forman la base de un componente polipeptídico al que se unen una o más fracciones de potenciación de la duración, opcionalmente, mediante un enlazador, para formar un conjugado polipeptídico de amilina. Por tanto, el componente polipeptídico sirve como molde ("molde de polipéptido") al que se unen, preferentemente mediante unión covalente, una o más fracciones potenciadoras de la duración. La unión de la fracción potenciadora de la duración al componente polipeptídico se puede realizar a través de un enlazador como se describe en el presente documento. Como alternativa, la unión de la fracción potenciadora de la duración al componente polipeptídico se puede realizar mediante un enlace covalente directo. La fracción potenciadora de la duración puede ser un polímero hidrosoluble tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, una pluralidad de fracciones potenciadoras de la duración se une al componente polipeptídico, en cuyo caso, cada enlazador al que se une cada fracción potenciadora de la duración se selecciona independientemente entre los enlazadores descritos en el presente documento.

Los análogos de amilina útiles como componentes polipeptídicos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los compuestos expuestos en restos 1-37 de Fórmula (I) proporcionados en la siguiente Tabla 3. Salvo que se indique otra cosa, todos los péptidos descritos en el presente documento, incluyendo los péptidos que tienen una secuencia proporcionada de forma expresa, se contemplan tanto en su forma de carboxilato libre como en su forma amidada.

Tabla 3. Polipéptidos de componentes útiles en los compuestos descritos en el presente documento.

Comp.	Descripción (secuencia)
101	KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 160)
102	CNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 801) ([desLys ¹]-Comp. 101)
103	KCNTATCATQRLANFLVRSSKNLGPVLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 802)
104	CNTATCATQRLANFLVRSSKNLGPVLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 803) ([desLys ¹]-Comp. 103)
105	KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 804)
106	CNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 805) ([desLys ¹]-Comp. 105)
107	KCNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTKVGSTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 806)
108	CNTATCATQRLANFLVRSSNNLGPVLPPTKVGSTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 807) ([desLys ¹]-Comp. 107)

(continuación)

Comp.	Descripción (secuencia)
109	KCNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 808)
110	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 809) ([desLys ¹]-Comp. 109)
111	CNTATCATQRLANFLVHSSKNFGPILPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 810)
112	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPKLPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 811)
113	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPPTKVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 812)
114	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFKPILPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 813)
115	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGKILPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 814)
116	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPIKPPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 815)
117	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILKPTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 816)
118	CNTATCATQRLANFLVHSSNNFGPILPKTNVGSNTY-NH ₂ (SEQ ID NO: 817)

Los términos "enlazador" y similares, en el contexto de la unión de fracciones potenciadoras de la duración a un componente polipeptídico en un conjugado polipeptídico de amilina descrito en el presente documento, significa una especie divalente (-L-) unida covalentemente a su vez a un componente polipeptídico que tiene una valencia disponible para la unión, y a una fracción potenciadora de la duración que tiene una valencia disponible para la unión. El sitio de unión disponible en el componente polipeptídico es convenientemente un resto de cadena lateral (por ejemplo, lisina, cisteína, ácido aspártico y homólogos de los mismos). En algunas realizaciones, el sitio de unión disponible sobre el componente polipeptídico es la cadena lateral de un resto de lisina o de cisteína. En algunas realizaciones, el sitio de unión disponible sobre el componente polipeptídico es la amina del extremo N. En algunas realizaciones, el sitio de unión disponible sobre el componente polipeptídico es el carboxilo del extremo N. En algunas realizaciones, el sitio de unión disponible sobre el componente polipeptídico es un átomo de la estructura principal del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "resto de aminoácido enlazador" significa un resto de aminoácido comprendido entre los restos 1-37 de Fórmula (I) al que se une una fracción potenciadora de la duración, opcionalmente, mediante un enlazador.

En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos que tienen un enlazador unido covalentemente a un componente polipeptídico con una fracción potenciadora de la duración. El enlazador es opcional; es decir, cualquier enlazador puede ser simplemente un enlace. En algunas realizaciones, el enlazador se une a la cadena lateral del componente polipeptídico. En algunas realizaciones, el enlazador se une a un átomo de la estructura principal del componente polipeptídico.

En otro aspecto, se proporciona un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y un resto de aminoácido de la posición 2 a 37 se ha sustituido por un resto de lisina o un resto de cisteína, y en el que dicho resto de lisina o resto de cisteína está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente mediante un enlazador, en el que la numeración de los aminoácidos sigue la numeración de aminoácidos de SEQ ID NO: 110.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de una cualquiera de la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 31, 32, 33, 34, 35, 36 o 37 está sustituido por un resto de lisina, y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de una cualquiera de la posición 21, 24-29 o 31 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 21 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 24 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es

decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 25 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 26 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 27 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 28 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 29 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En otro aspecto, la invención se refiere a un conjugado polipeptídico de amilina, que es un derivado de pramlintida con la SEQ ID NO:110 o un análogo del mismo, en el que el resto de aminoácido de la posición 1 está ausente (es decir, des-Lys¹) y en el que un resto de aminoácido de la posición 31 está sustituido por un resto de lisina y en el que dicho resto de lisina está unido a un polímero de polietilenglicol, opcionalmente, mediante un enlazador.

En algunas realizaciones, la fracción potenciadora de la duración puede ser un polímero hidrosoluble. Un "polímero hidrosoluble" significa un polímero que es lo suficientemente hidrosoluble en condiciones fisiológicas de, por ejemplo, temperatura, concentración iónica y similares, como se conoce en la técnica, para ser de utilidad en los procedimientos descritos en el presente documento. Un polímero hidrosoluble puede aumentar la solubilidad de un péptido u otra biomolécula a la que se une dicho polímero hidrosoluble. De hecho, dicha unión se ha propuesto como medio para mejorar la vida en circulación, la hidrosolubilidad y/o la antigenicidad de proteínas administradas, *in vivo*. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 4.179.337; la solicitud publicada de EE.UU. n.º 2008/0032408. Se han usado varios polímeros hidrosolubles y químicas de unión para conseguir este objetivo, tal como polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhidrido málico, poliaminoácidos (tanto homopolímeros como copolímeros aleatorios) y similares.

En algunas realizaciones, la fracción potenciadora de la duración unida incluye un polietilenglicol. El polietilenglicol ("PEG") se ha usado en intentos de obtener polipéptidos de utilidad terapéutica. Véase, por ejemplo, Zalipsky, S., 1995, *Bioconjugate Chemistry*, 6:150-165; Mehvar, R., 2000, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 3:125-136. Como apreciará el experto en la materia, la estructura principal de PEG [(CH₂CH₂-O)_n, n: número de monómeros de repetición] es flexible y anfífila. Sin desear quedar ligados a teoría alguna o mecanismo de acción, se cree que una molécula o fracción larga similar a PEG queda fuertemente hidratada y en rápido movimiento cuando se encuentra en un medio acuoso. Se cree que este movimiento rápido hace que el PEG barra un volumen elevado y evite la aproximación e interferencia de otras moléculas. Como resultado de ello, cuando se unen a otra entidad química (tal como un péptido), las cadenas de polímero de PEG pueden proteger dicha entidad química de la respuesta inmunitaria y otros mecanismos de aclaramiento. Como resultado de ello, la pegilación puede conducir a mejorar la eficacia y la seguridad de los fármacos mediante la optimización de la farmacocinética, mayor biodisponibilidad y menor inmunogenicidad y frecuencia de dosificación. "Pegilación" se refiere en el sentido habitual a la conjugación de una fracción de PEG con otro compuesto. Por ejemplo, se ha demostrado que la unión de PEG protege las proteínas contra la proteólisis. Véase, por ejemplo, Blomhoff, H. K. y col., 1983, *Biochim Biophys Acta*, 757:202-208. Salvo que se indique otra cosa de forma expresa, los términos "PEG", "polímero de polietilenglicol" y similares se refieren a un polímero de polietilenglicol y derivados de los mismos, incluyendo metoxi-PEG (mPEG).

Se ha usado una variedad de medios para unir las fracciones de polímero tales como PEG y polímeros relacionados a los grupos reactivos que se encuentran en la proteína. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n.º 4.179.337; la patente de EE.UU. n.º 4.002.531; Abuchowski y col., 1981, en "Enzymes as Drugs", J. S. Holcberg y J. Roberts, (Eds.), pág. 367-383; Zalipsky, S., 1995, *Bioconjugate Chemistry*, 6:150-165. Se ha descrito el uso de PEG y otros polímeros para modificar las proteínas. Véase, por ejemplo, Cheng, T.-L. y col., 1999m, *Bioconjugate Chem.*, 10:520-528; Belcheva, N. y col., 1999, *Bioconjugate Chem.*, 10:932-937; Bettinger, T. y col., 1998, *Bioconjugate Chem.*, 9:842-846; Huang, S.-Y. y col., 1998, *Bioconjugate Chem.*, 9:612-617; Xu, B. y col., 1998, *Langmuir*, 13:2447-2456; Schwarz, J. B. y col., 1999, *J. Amer. Chem. Soc.*, 121:2662-2673; Reuter, J. D. y col., 1999, *Bioconjugate Chem.*, 10:271-278; Chan, T.-H. y col., 1997, *J. Org. Chem.*, 62:3500-3504. Los sitios de unión típicos en proteínas incluyen grupos amino primarios, tales como los que se encuentran en restos de lisina o en el extremo

N, grupos tiol, tales como los que se encuentran en cadenas laterales de cisteína, y grupos carboxilo, tales como los que se encuentran en los restos de glutamato o aspartato del extremo C. Los sitios habituales de unión son los restos azúcar de las glicoproteínas, cisteínas o en el extremo N y las lisinas del polipéptido diana. Los términos "pegilado" y similares se refieren a la unión covalente de polietilenglicol a un polipéptido u otra biomolécula, opcionalmente, mediante un enlazador como se describe en el presente documento y/o se conoce en la técnica.

En algunas realizaciones, una fracción de PEG en un conjugado de amilina polipeptídico descrito en el presente documento puede tener un peso molecular nominal comprendido en un intervalo especificado. Como se conoce en la técnica, el tamaño de la fracción de PEG se indica por referencia al peso molecular nominal, que normalmente se proporciona en kilodalton (kDa). El peso molecular se calcula de una variedad de maneras conocidas en la técnica, que incluyen el número, el peso, la viscosidad y el peso molecular medio "Z". Se entiende que los polímeros, tales como PEG y similares, existen como una distribución de pesos moleculares en torno a un valor medio nominal.

Ilustrativo de la terminología para el peso molecular de los PEG, el término "mPEG40kDa" se refiere a un polímero de metoxipolietilenglicol que tiene un peso molecular nominal de 40 kDa. La referencia a los PEG de otros pesos moleculares sigue esta convención. En algunas realizaciones, la fracción de PEG tiene un peso molecular nominal en el intervalo de 10-100 kDa, 20-80 kDa, 20-60 kDa o 20-40 kDa. En algunas realizaciones, la fracción de PEG tiene un peso molecular nominal de 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o incluso 100 kDa. Preferentemente, la fracción de PEG tiene un peso molecular de 20, 25, 30, 40, 60 u 80 kDa.

Las moléculas de PEG útiles para la derivatización de polipéptidos se clasifican normalmente en clases lineal, ramificada y de Warwick (es decir, PolyPEG®) de PEG, como se conoce en la técnica. Salvo que se indique otra cosa de forma expresa, las fracciones de PEG descritas en el presente documento son PEG lineales. Además, las expresiones "dos brazos ramificados", "forma de Y" y similares se refieren a fracciones de PEG ramificadas, como se conoce en la técnica. El término "Warwick" en el contexto de los PEG, también se conoce como PEG "comb" o "tipo comb", se refiere a una variedad de PEG múltiples brazos unidos a una cadena principal, normalmente, de poli(metacrilato), como se conoce en la técnica. Con respecto a la nomenclatura incluyendo las convenciones empleadas en la tabla proporcionada en el presente documento, en ausencia de indicación de lo contrario, una fracción de PEG está unida a la cadena principal del péptido. Por ejemplo, el **Comp. 119** es el resultado de la conjugación del mPEG40kDa con el átomo de nitrógeno del extremo N del **Comp. 101**. De manera similar, el **Comp. 120** es el resultado de la conjugación del mPEG40kDa con el átomo de nitrógeno del extremo N del **Comp. 102**. Se pueden usar las abreviaturas convencionales de una sola letra para aminoácidos, así como las abreviaturas convencionales de tres letras. Por ejemplo, el **Comp. 124** es un análogo del **Comp. 110** en el que el resto de la posición 26 del **Comp. 109** está sustituido por lisina, y la funcionalidad amina colgante de la lisina 26 (es decir, K²⁶) está conjugada con una fracción de PEG40kDa. Los compuestos ilustrativos se proporcionan en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4. Compuestos pegilados

Comp.	Descripción
119	mPEG40kDa- Comp. 101 (SEQ ID NO: 196)
120	mPEG40kDa- Comp. 102 (SEQ ID NO: 197)
121	[K ²¹ (mPEG40kDa)]- Comp. 103 (SEQ ID NO: 198)
122	[K ²¹ (mPEG40kDa)]- Comp. 104 (SEQ ID NO: 199)
123	[K ²⁶ (mPEG40kDa)]- Comp. 105 (SEQ ID NO: 200)
124	[K ²⁶ (mPEG40kDa)]- Comp. 106 (SEQ ID NO: 201)
125	[K ³¹ (mPEG40kDa)]- Comp. 107 (SEQ ID NO: 202)
126	[K ³¹ (mPEG40kDa)]- Comp. 108 (SEQ ID NO: 203)
127	[K ²⁶ (mPEG40kDa en forma de Y)]- Comp. 105 (SEQ ID NO: 204)
128	[K ²¹ (mPEG40kDa)]- Comp. 111 (SEQ ID NO: 205)
129	[K ²⁶ (mPEG40kDa)]- Comp. 112 (SEQ ID NO: 206)
130	[K ³¹ (mPEG40kDa)]- Comp. 113 (SEQ ID NO: 207)
131	[K ²⁶ (mPEG40kDa en forma de Y)]- Comp. 112 (SEQ ID NO: 208)
132	[K ²⁴ (mPEG40kDa)]- Comp. 114 (SEQ ID NO: 209)
133	[K ²⁵ (mPEG40kDa)]- Comp. 115 (SEQ ID NO: 210)
134	[K ²⁷ (mPEG40kDa)]- Comp. 116 (SEQ ID NO: 211)
135	[K ²⁸ (mPEG40kDa)]- Comp. 117 (SEQ ID NO: 212)
136	[K ²⁹ (mPEG40kDa)]- Comp. 118 (SEQ ID NO: 213)

Las amilinas y los análogos de amilina a los que se une una fracción química son derivados de amilina. Los derivados de amilina pueden constituir amilinas en las que se haya realizado una modificación química de uno o más de sus grupos de aminoácido laterales, átomos de α-carbono, grupo amino terminal o grupo de ácido carboxílico terminal. Una modificación química incluye, pero sin limitación, unir una o más fracciones químicas, crear nuevos

enlaces y eliminar una o más fracciones químicas. Las modificaciones en los grupos de aminoácido laterales incluyen, sin limitación, alquilación, acilación, formación de éster, formación de amida, acoplamiento de maleimida, acilación de grupos ϵ -amino de lisina, N-alquilación de arginina, histidina o lisina, alquilación de grupos de ácido glutámico o aspártico o carboxílico, y desaminación de glutamina o asparagina. Las modificaciones del amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de desamino, alquilo N-inferior, dialquilo N-inferior y N-acilo. Las modificaciones del amino terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de desamino, alquilo N-inferior, dialquilo N-inferior y N-acilo, tales como alquilacilos, alquilacilos ramificados, alquilaril-acilos. Las modificaciones en el grupo carboxi terminal incluyen, sin limitación, las modificaciones de amida, alquilamida inferior, dialquilamida, arilamida, alquilarilamida y éster de alquilo inferior. el alquilo inferior es un alquilo C₁-C₄. Además, uno o más grupos laterales o grupos terminales, pueden protegerse con grupos protectores conocidos por el químico habitual experto en síntesis. El átomo de α -carbono de un aminoácido puede estar monometilado o dimetilado.

Los derivados de amilina incluyen amilinas y análogos de amilinas conjugados a una o más moléculas poliméricas hidrosolubles, tales como polietilenglicol ("PEG"), como se ha descrito anteriormente, o cadenas de ácidos grasos de diversas longitudes (por ejemplo, estearilo, palmitoilo, octanoilo), mediante la adición de poliaminoácidos, tales como poli-his, poli-arg, poli-lis y poli-ala, o mediante la adición de sustituyentes de moléculas pequeñas que incluyen alquilos cortos y alquilos restringidos (por ejemplo, ramificados, cíclicos, condensados, adamantilo) y grupos aromáticos. En algunas realizaciones, las moléculas poliméricas hidrosolubles pueden tener un peso molecular comprendido entre aproximadamente 500 Dalton a aproximadamente 60.000 Dalton. Véase, por ejemplo, publicaciones de patente PCT n.º WO 2007/104789, WO 2009/034119 y WO 2010/046357 para los derivados de amilina adecuados para el uso como agentes antiobesidad en combinación con los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de la invención.

Dichas conjugaciones poliméricas pueden producirse singularmente en el extremo N o el extremo C o en las cadenas laterales de restos de aminoácidos en la secuencia de una amilina o un análogo de amilina según lo desvelado en el presente documento. Como alternativa, pueden existir múltiples sitios de derivatización a lo largo de la secuencia de aminoácidos de dicha amilina o dicho análogo de amilina. La sustitución de uno o más aminoácidos con lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína puede proporcionar sitios adicionales para la derivatización. En algunas realizaciones, una amilina o un análogo de amilina puede conjugarse a una, dos o tres moléculas poliméricas.

En algunas realizaciones, las moléculas poliméricas hidrosolubles se unen a un grupo amino, carboxilo o tiol, y pueden estar unidas al extremo N o C, o a las cadenas laterales de lisina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína. Como alternativa, las moléculas poliméricas hidrosolubles pueden unirse a grupos diamina y dicarboxílicos. En algunas realizaciones, una amilina o un análogo de amilina se conjuga a una, dos o tres moléculas de PEG a través de un grupo amino épsilon o un aminoácido lisina.

Se ha descubierto de forma sorprendente que los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de la invención proporcionan efectos antiobesidad sinérgicos beneficiosos a sujetos moderadamente obesos (IMC igual o superior a 30) y a sujetos gravemente obesos (IMC igual o superior a 35) cuando se administran en combinación con otros determinados compuestos antiobesidad. Como se ha descrito anteriormente en, por ejemplo, las solicitud publicada de EE.UU. n.º. 2008/0207512, se ha encontrado que existe un estado de resistencia a la leptina en sujetos obesos. Véase también, por ejemplo, Tenenbaum, D., Boletín del HHMI, pág. 25-27 (marzo de 2003); Chicurel, M., *Nature*, Vol. 404, pág. 538-540 (2000); Scarpace y col., *Diabetologia*, Vol. 48, pág. 1075-1083 (2005); y Bays y col., *Obesity Research*, Vol. 12,(8), pág. 1197-1211 (2004). Esta resistencia a la leptina, caracterizada, al menos en parte, por la presencia de niveles de leptina en suero anormalmente elevados en sujetos obesos, hace a estos sujetos incapaces de responder eficazmente a la leptina, tanto si se administra de forma endógena como exógena. Se había encontrado previamente que esta resistencia a la leptina podría superarse en sujetos moderadamente obesos, con un tratamiento combinado incluyendo una leptina (por ejemplo, metreleptina) y algunos otros compuestos contra la obesidad. Véase, por ejemplo, las solicitud publicada de EE.UU. n.º. 2008/0207512. Se ha encontrado además que los efectos antiobesidad del tratamiento combinado de leptina están ausentes en sujetos gravemente obesos, con un IMC elevado, debido presumiblemente a una grave resistencia a la leptina. Los inventores han descubierto de forma sorprendente que los compuestos modificados mediante ingeniería genética de la invención son capaces de superar incluso la resistencia grave a la leptina cuando se administran en combinación con otros determinados compuestos antiobesidad. Por consiguiente, la invención también proporciona procedimientos de tratamiento de la obesidad y afecciones, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad en sujetos, incluyendo sujetos con un IMC elevado, mediante la administración de al menos dos agentes antiobesidad diferentes, en el que un agente antiobesidad es un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética y otro agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina (es decir, un agente de amilina).

En determinadas realizaciones, la invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de la obesidad en sujetos que lo necesitan que comprenden la administración de un primer agente antiobesidad seleccionado entre un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética de la invención en combinación con un segundo agente antiobesidad seleccionado entre una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina, en el que la administración de los agentes produce un efecto sinérgico en comparación con la administración de cualquier agente solo.

En un aspecto, los procedimientos de la invención proporcionan un efecto antiobesidad sinérgico entre los agentes administrados. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la administración de una combinación de agentes antiobesidad produce un efecto, por ejemplo, una reducción en la disponibilidad de nutrientes, una reducción en el peso corporal, una reducción en la ingesta de comida, un aumento en el metabolismo, que es superior a la combinación de los resultados de la administración del agente antiobesidad solo (monoterapia).

Por "disponibilidad reducida de nutrientes" se entiende cualquier medio mediante el que el organismo reduce los nutrientes disponibles en el organismo para almacenarlos como grasa. En otras palabras, la reducción de la disponibilidad de nutrientes puede ser por medios que incluyen, pero sin limitación, la reducción del apetito, el aumento de la saciedad, la influencia sobre la aversión por el sabor /elección del alimento, el aumento del metabolismo y/o la disminución o inhibición de la absorción de alimentos. Los mecanismos ilustrativos que pueden verse afectados incluyen el vaciamiento gástrico retardado o la disminución de la absorción de la comida en el intestino.

Como se usa en el presente documento, un "sujeto que lo necesita" incluye sujetos que tienen sobrepeso, obesos o que deseen perder peso. Los sujetos obesos incluyen la población de IMC bajo moderadamente obesa y la población de IMC alto gravemente obesa. Además, los sujetos que son resistentes a la insulina, intolerantes a la glucosa o que tienen cualquier forma de diabetes mellitus (por ejemplo, diabetes de tipo 1, de tipo 2 o gestacional) pueden beneficiarse de los procedimientos de la invención.

Por "índice metabólico" se entiende la cantidad de energía liberada/usada por unidad de tiempo. Se puede estimar el metabolismo por unidad de tiempo mediante el consumo de comida, energía liberada como calor u oxígeno usado en los procesos metabólicos. En general, se desea tener un mayor índice metabólico cuando se quiere perder peso. Por ejemplo, una persona con un índice metabólico elevado puede ser capaz de usar más energía (por ejemplo, el cuerpo quema más calorías) para realizar una actividad que una persona con un índice metabólico bajo para esta actividad.

Como se usa en el presente documento, "masa magra" o "masa corporal magra" se refieren al músculo y al hueso. La masa corporal magra no indica necesariamente la masa exenta de grasa. La masa corporal magra contiene un pequeño porcentaje de grasa (de aproximadamente un 3 %) en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), médula ósea y órganos internos. La masa corporal magra se mide en términos de densidad. Los procedimientos de medición de la masa grasa y la masa magra incluyen, pero sin limitación, el peso bajo el agua, el desplazamiento del aire en el pletismógrafo, rayos X, exploraciones DEXA, exploraciones de IRM y TC. En determinadas realizaciones, la masa grasa y la masa magra se miden usando el peso bajo el agua, como se conoce en la técnica.

Por "distribución de la grasa" se entiende la ubicación de depósitos de grasa en el cuerpo. Dichas ubicaciones de deposición de la grasa incluyen, por ejemplo, depósitos de grasa subcutánea, visceral y ectópica.

Por "grasa subcutánea" se entiende el depósito de lípidos exactamente por debajo de la superficie de la piel. La cantidad de grasa subcutánea en un sujeto puede medirse usando cualquier procedimiento disponible para la medición de la grasa subcutánea. Los procedimientos para medir la grasa subcutánea son conocidos en la técnica, por ejemplo, los que se describen en la patente de EE.UU. n.º 6.530.886.

Por "grasa visceral" se entiende el depósito de grasa en forma de tejido adiposo abdominal. La grasa visceral rodea los órganos vitales y puede ser metabolizada por el hígado para producir el colesterol en sangre. La grasa visceral se ha asociado con un aumento de los riesgos de afecciones tales como el síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Por "almacenamiento de grasa ectópica" se entiende depósitos de lípidos en y alrededor de tejidos y órganos que constituyen la masa corporal magra (por ejemplo, el músculo esquelético, corazón, hígado, páncreas, riñones y vasos sanguíneos). En general, el almacenamiento de grasa ectópica es una acumulación de lípidos fuera de los depósitos de tejido adiposo clásico en el cuerpo.

Como se usa en el presente documento, y es bien entendido en la técnica, "tratamiento" es una solución para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. "Tratar" o "paliar" una enfermedad, un trastorno o una afección significa que el grado y/o las manifestaciones clínicas no deseadas de una afección, un trastorno o un estado patológico se disminuyen y/o el curso de tiempo de la progresión se retarda o alarga, en comparación con no tratar el trastorno. Por ejemplo, para tratar la obesidad, una disminución en el peso corporal, por ejemplo, al menos una disminución del 5 % en el peso corporal, es un ejemplo de un resultado de tratamiento deseable. Para los fines de la presente invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio o la mejora de uno o más síntomas, disminución del grado de una enfermedad, estado patológico estabilizado (es decir, sin empeoramiento), retraso o ralentización en la progresión de la enfermedad, la mejora o el alivio del estado patológico y remisión (bien total o parcial), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también significa prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento. Además, el tratamiento no se produce necesariamente por la administración de una dosis, sino que se suele producir tras la administración de una serie de dosis. Por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz, una cantidad suficiente

para paliar o una cantidad suficiente para tratar una enfermedad, un trastorno o una afección puede administrarse en una o más administraciones.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de los compuestos activos en la composición que estimularan la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que está siendo investigado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, que incluye el alivio de los síntomas del trastorno que se está tratando. Los nuevos procedimientos de tratamiento de la presente invención son para los trastornos conocidos por los expertos en la materia.

Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad profilácticamente eficaz" significa la cantidad de los compuestos activos en la composición que estimularan la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que está siendo investigado por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico, para evitar el inicio de la obesidad o un trastorno relacionado con la obesidad, afección o enfermedad en sujetos con riesgo de obesidad o de trastorno relacionado con la obesidad, afección o enfermedad.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para reducir el riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, en el que el procedimiento comprende administrar al sujeto una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para reducir el peso de un sujeto.

En algunas realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en aumentar el índice metabólico en un sujeto, disminuir una reducción en el índice metabólico en un sujeto o preservar el índice metabólico en un sujeto. En determinadas realizaciones, el índice metabólico puede implicar el uso preferente de la grasa del cuerpo como una fuente de energía frente al tejido corporal magro. En un aspecto, la masa corporal magra no disminuye tras la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otro aspecto, una reducción en la masa corporal magra se disminuye o evita tras la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otro aspecto más, la masa corporal magra aumenta tras la administración de la combinación de agentes antiobesidad. Dicha preferencia por la grasa como fuente de energía puede determinarse comparando la cantidad de tejido graso con la de tejido corporal magro, determinada mediante la medición del peso corporal total y el contenido de grasa al comienzo y al final del período de tratamiento. Un aumento en el índice metabólico es un nivel mayor del uso de calorías u otra fuente de energía por un sujeto durante un período de tiempo en comparación con el nivel de uso de calorías u otra fuente de energía por el sujeto durante otro período de tiempo en condiciones esencialmente similares o idénticas sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En determinadas realizaciones, el índice metabólico se aumenta al menos aproximadamente un 5 % en un sujeto, en otras realizaciones, el índice metabólico se aumenta al menos aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 % o 35 % en un sujeto en comparación con el nivel de uso de calorías u otra fuente de energía por el sujeto durante otros períodos de tiempo en condiciones esencialmente similares o idénticas sin administración de la combinación de agentes antiobesidad. El aumento del índice metabólico puede medirse usando un calorímetro respiratorio, por ejemplo. Una cantidad eficaz de los agentes antiobesidad como se usa en estas realizaciones es una cantidad de cada agente eficaz para aumentar el índice metabólico en un sujeto cuando se administra en combinación en comparación con un sujeto que no recibe los agentes o que recibe solo uno de los agentes.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto para su uso en reducir una disminución en el índice metabólico en un sujeto. Dicha disminución en el índice metabólico puede ser el resultado de cualquier afección, o régimen nutricional o físico que conduzca a una reducción en el índice metabólico, por ejemplo, debido a una dieta de calorías reducida, una dieta restringida o una pérdida de peso. Una dieta restringida incluye tolerancias o prohibiciones, o ambas, sobre los tipos de comida o las cantidades de comida o ambas permitidos en la dieta, no necesariamente basándose en las calorías. Por ejemplo, como en dietas individuales, el cuerpo compensa con un índice metabólico reducido basado en una ingesta calórica inferior. En esencia, el cuerpo regula por disminución el requerimiento de comida, subsistiendo, por tanto, con menos comida. A medida que la dieta continúa, se reduce el umbral para la ingesta calórica. Cuando la dieta ha finalizado, el individuo normalmente gana peso mientras come una dieta normal debido a la disminución del umbral de la ingesta calórica y a un índice metabólico basal inferior (NIH Technology Assessment Conference Panel (1992) *Ann. Intern. Med.* 116:942-949; Wadden (1993) *Ann. Intern. Med.* 119:688-693). En un aspecto, se proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento para reducir la pérdida de índice metabólico en un sujeto, en el que la pérdida de índice metabólico es el resultado de una dieta de calorías reducida o pérdida de peso. Con el uso de dicho procedimiento, la reducción del índice metabólico en el sujeto disminuye en aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % en un sujeto. Para dichos procedimientos, puede ser deseable administrar la combinación de agentes antiobesidad en el momento que la afección o el régimen nutricional o físico se inicia, lo que conduce a una pérdida o reducción en el índice metabólico. Sin embargo, también se contempla que la administración de los agentes comienza antes de que se inicie el régimen nutricional o físico. En un caso, el índice metabólico se mide usando un calorímetro respiratorio. Una cantidad eficaz de los agentes antiobesidad de como se usa en esta realización es una cantidad de cada agente eficaz para disminuir la reducción del índice metabólico en un sujeto cuando se administra en combinación.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto para su uso en los procedimientos para reducir la meseta metabólica, en el que un procedimiento comprende administrar cantidades eficaces de agentes antiobesidad en combinación a un sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto está perdiendo peso o tiene una pérdida de peso, por ejemplo,

debido a una dieta de calorías reducida, aumento del ejercicio o una combinación de los mismos. Por "meseta metabólica" se entiende intervalos de tiempo de índice metabólico estacionario mientras que el cuerpo se ajusta a cambios en la entrada calórica o de energía. Los cambios en la entrada o en el gasto calórico pueden ser el resultado de, por ejemplo, dietas calóricas reducidas o aumento en la actividad física. Se puede observar dicha meseta, por ejemplo, durante un régimen de pérdida de peso cuando la pérdida de peso se suaviza o detiene. En determinadas realizaciones, dicho procedimiento reduce la duración de la meseta metabólica en un sujeto en comparación con la duración de las mesetas metabólicas en un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo período de tiempo en condiciones esencialmente similares o idénticas sin administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otras realizaciones, un procedimiento de la presente invención reduce la frecuencia de la meseta metabólica en un sujeto en comparación con la frecuencia de las mesetas metabólicas en un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo período de tiempo en condiciones esencialmente similares o idénticas sin administración de la combinación de agentes antiobesidad. En otras realizaciones más, dicho procedimiento retrasa el inicio de las mesetas metabólicas en comparación con el inicio de la meseta metabólica en un sujeto por lo demás idéntico durante el mismo período de tiempo en condiciones esencialmente similares o idénticas sin administración de la combinación de agentes antiobesidad. En determinadas realizaciones, se identifican mesetas metabólicas mediante la representación de períodos de pérdida reducida de peso o sin pérdida de peso. En determinadas realizaciones, se reduce al menos una meseta metabólica. En otras realizaciones, al menos dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez mesetas metabólicas se reducen. En otro aspecto, las mesetas metabólicas se retrasan un día en comparación con un sujeto que no ha recibido la combinación de agentes antiobesidad en condiciones idénticas o similares. En otros aspectos, la meseta metabólica se retrasa 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 1 semana, 10 días, 2 semanas o 3 semanas en un sujeto.

Aún en otras realizaciones, se proporciona un compuesto para su uso en un procedimiento para conservar el índice metabólico en un sujeto. En determinadas realizaciones, el sujeto puede estar en riesgo de perder índice metabólico, por ejemplo, debido al inicio de una dieta baja en calorías, dieta restringida o pérdida de peso prevista. La preservación del índice metabólico es el mantenimiento del nivel del uso de calorías u otra fuente de energía por un sujeto durante un período de tiempo en comparación con el nivel de uso de calorías u otra fuente de energía por parte de otro sujeto por lo demás idéntico durante el mismo período de tiempo en condiciones prácticamente similares o idénticas sin la administración de la combinación de agentes antiobesidad. En un aspecto, el índice metabólico se mantiene en más/menos un 15 % del índice metabólico del sujeto antes de que se inicie el evento que produzca la disminución en el índice metabólico. En otros aspectos, el índice metabólico se mantiene en más/menos un 10 %, más/menos un 7 %, más/menos un 5 %, más/menos un 3 % o menos del índice metabólico del sujeto. En un aspecto, la combinación de agentes antiobesidad se administra al inicio de una dieta baja en calorías, dieta restringida o pauta de ejercicio.

Los índices metabólicos se pueden evaluar usando cualquier procedimiento disponible para determinar dichos índices, por ejemplo, usando un calorimétrico respiratorio. Dichos procedimientos y dispositivos para ensayar los índices metabólicos son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n.º 4.572.208, 4.856.531, 6.468.222, 6.616.615, 6.013.009 y 6.475.158. Como alternativa, el índice metabólico de un animal se puede evaluar midiendo la cantidad de tejido magro frente al tejido graso catabolizado por el animal después del período de dieta. Por tanto, el peso corporal total y el contenido de grasa se pueden medir al finalizar el período de dieta. En ratas, un procedimiento frecuentemente usado para determinar la grasa corporal total es extirpar quirúrgicamente y pesar el depósito de grasa retroperitoneal, un cuerpo de grasa situado en el retroperitoneo, la zona entre la pared abdominal posterior y el peritoneo parietal posterior. El peso del depósito se considera directamente relacionado con el porcentaje de grasa corporal del animal. Puesto que la relación entre el peso corporal y la grasa corporal en ratas es lineal, los animales obesos tienen proporcionalmente mayor porcentaje de grasa corporal y de peso del depósito de grasa retroperitoneal.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para reducir la masa grasa aumentando el índice metabólico en un sujeto, en el que los procedimientos comprenden administrar una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para reducir la masa grasa aumentando el índice metabólico del sujeto. La masa grasa se puede expresar como un porcentaje de la masa corporal total. En algunos aspectos, la masa grasa se reduce en al menos un 1 %, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 % o al menos un 25 % en el transcurso del tratamiento. En un aspecto, la masa magra del sujeto no disminuye en el transcurso de tratamiento. En otro aspecto, la masa magra del sujeto se mantiene o aumenta en el transcurso de tratamiento. En otro aspecto, el sujeto está sometido a una dieta baja en calorías o una dieta restringida. Por "dieta baja en calorías" se entiende que el sujeto está ingiriendo menos calorías al día en comparación con la dieta normal del mismo sujeto. En un caso, el sujeto está consumiendo al menos 50 calorías menos al día. En otros casos, el sujeto está consumiendo al menos 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1.000 calorías menos al día.

En determinadas realizaciones de la presente invención, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento para alterar la distribución de la grasa en un sujeto, procedimiento que comprende administrar una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para alterar la distribución de la grasa en un sujeto. En un aspecto, la alteración se debe a un aumento en el metabolismo de la grasa visceral o ectópica, o ambas, en el sujeto. En algunas realizaciones, los procedimientos implican el metabolismo de la grasa visceral o ectópica o ambas a una tasa de al menos aproximadamente un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 % más que

para la grasa subcutánea. En un aspecto, los procedimientos producen una distribución de grasa favorable. En determinadas realizaciones, la distribución de grasa favorable es un aumento en la proporción entre la grasa subcutánea y la grasa visceral, la grasa ectópica, o ambas. En un aspecto, el procedimiento implica un aumento en la masa corporal magra, por ejemplo, como resultado de un aumento en la masa de células musculares.

5 En otras realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para reducir la cantidad de grasa subcutánea en un sujeto, en las que el procedimiento comprende la administración, a un sujeto que lo necesita, de una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para reducir la cantidad de grasa subcutánea en el sujeto. En un caso, la cantidad de grasa subcutánea se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 5 %. En otros casos, la cantidad de grasa subcutánea se reduce en al menos
10 aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 %, en comparación con el sujeto antes de la administración de los agentes antiobesidad.

Los procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar para reducir la cantidad de grasa visceral en un sujeto. En un caso, la grasa visceral se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 5 %. En otros casos, la grasa visceral se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 %, en comparación con el sujeto antes de la administración de la combinación de los agentes antiobesidad. La grasa visceral se puede medir mediante cualquier medio disponible para determinar la cantidad de
15 grasa visceral en un sujeto. Dichos procedimientos incluyen, por ejemplo, tomografía abdominal mediante una exploración por TC e IRM. Se describen otros procedimientos para determinar la grasa visceral en, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n.º 6.864.415, 6.850.797 y 6.487.445.

20 En determinadas realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento para prevenir la acumulación de grasa ectópica o reducir la cantidad de grasa ectópica en un sujeto, en las que el procedimiento comprende la administración, a un sujeto que lo necesita, una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para prevenir la acumulación de grasa ectópica o para reducir la cantidad de grasa ectópica del sujeto. En un caso, la cantidad de grasa ectópica se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 5 % en
25 comparación con el sujeto antes de recibir la combinación de agentes antiobesidad. En otros casos, la cantidad de grasa ectópica se reduce en un sujeto en al menos aproximadamente un 10 %, o en al menos aproximadamente un 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 % o 50 %. Como alternativa, la cantidad de grasa ectópica se reduce proporcionalmente en un 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en comparación con la grasa subcutánea de un sujeto. La grasa ectópica se puede medir mediante cualquier procedimiento disponible para
30 medir la grasa ectópica.

En otras realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para producir una distribución de grasa más favorable en un sujeto, en las que el procedimiento comprende administrar a un sujeto una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para producir una distribución de grasa favorable. En determinadas realizaciones, la administración de una combinación de agentes antiobesidad reduce la cantidad de
35 grasa visceral o grasa ectópica, o ambas, en un sujeto. Por ejemplo, la administración de una combinación de agentes antiobesidad, en la que al menos un agente antiobesidad actúa sobre las estructuras del cerebro anterior implicadas en la modulación de la ingesta de comida o del peso corporal o de ambos junto con la administración de al menos un agente antiobesidad que actúa sobre las estructuras del romboencéfalo implicadas en la modulación de la ingesta de comida o del peso corporal, o de ambos. En determinadas realizaciones, los procedimientos reducen preferentemente la cantidad de grasa visceral o ectópica, o una combinación de ambas, respecto a la reducción de la grasa subcutánea. Dichos procedimientos producen una proporción más alta de grasa subcutánea con respecto a
40 grasa visceral o grasa ectópica. Dichas proporciones mejoradas pueden dar lugar a un menor riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome metabólico o cualquier combinación de las mismas. En determinadas realizaciones, la grasa ectópica o visceral se metaboliza a una velocidad un 5 % superior a la grasa subcutánea. En otras realizaciones, la grasa ectópica o visceral se metaboliza a una velocidad al menos un 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % superior a la de la grasa subcutánea.

En otro aspecto más, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos que incluyen el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de agentes antiobesidad administrados en combinación con glucocorticoesteroides. Los glucocorticoesteroides tienen el efecto adverso de aumentar la masa grasa y de reducir la masa magra. Por consiguiente, se contempla que la combinación de agentes antiobesidad se pueda usar junto con glucocorticoesteroides en condiciones en las que el uso de glucocorticoesteroides sea beneficioso.

En otro aspecto más, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos que incluyen el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente antiobesidad o una combinación de agentes antiobesidad administrados en combinación con un agente terapéutico seleccionado entre orlistat, fentermina, topiramato, CONTRAVE y QNEXA. En algunas realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos que incluyen el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética de la invención en combinación con un agente terapéutico seleccionado entre orlistat, fentermina, topiramato, CONTRAVE y QNEXA. En otras realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos que incluyen el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina junto con un agente terapéutico seleccionado entre orlistat, fentermina, topiramato,

CONTRAVE y QNEXA. En otras realizaciones, se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos que incluyen el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto diseñado mediante ingeniería genética de la invención en combinación con una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina y un agente terapéutico seleccionado entre orlistat, fentermina, topiramato, CONTRAVE y QNEXA.

- 5 También se proporcionan compuestos para su uso en procedimientos para reducir el peso en sujetos con obesidad mórbida, reduciendo en primer lugar el peso del sujeto hasta un nivel por debajo de la obesidad mórbida, a continuación, administrando al sujeto una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para reducir más el peso del sujeto. Los procedimientos para reducir el peso de un sujeto hasta por debajo de la obesidad mórbida incluyen la reducción en la ingesta calórica, el aumento de la actividad física, farmacoterapia, cirugía bariátrica, tal como la cirugía de derivación gástrica, o cualquier combinación de los procedimientos anteriores. En un aspecto, la administración de la combinación de agentes antiobesidad reduce aún más el peso del sujeto. En otras realizaciones, se proporcionan procedimientos para reducir el índice de masa corporal en un sujeto que tiene un índice de masa corporal de 40 o inferior, mediante la administración de una combinación de agentes antiobesidad en cantidades eficaces para reducir aún más el peso del sujeto.
- 10
- 15 Por reducción del peso, se entiende que el sujeto pierde una parte de su peso corporal total en el transcurso de tratamiento, ya sea el tratamiento de días, semanas, meses o años. Como alternativa, la reducción del peso se puede definir como una disminución en la proporción entre masa grasa y masa magra (en otras palabras, el sujeto ha perdido masa grasa, pero ha mantenido o aumentado la masa magra. Sin pérdida de peso corporal del sujeto en el transcurso del tratamiento o, como alternativa, una cantidad eficaz para reducir el porcentaje de masa grasa del sujeto en el transcurso del tratamiento. En determinadas realizaciones, el peso del sujeto se reduce, en el transcurso de tratamiento, en al menos aproximadamente el 1 %, en al menos aproximadamente el 5 %, en al menos aproximadamente el 10 %, en al menos aproximadamente el 15 % o en al menos aproximadamente el 20 %. Como alternativa, el porcentaje de masa grasa del sujeto se reduce, en el transcurso de tratamiento, en al menos un 1 %, al menos un 5 %, al menos un 10 %, al menos un 15 %, al menos un 20 % o al menos un 25 %.
- 20
- 25 En determinadas realizaciones, los procedimientos para reducir el peso incluyen un mejor cumplimiento del mantenimiento del peso. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, el restablecimiento de la sensibilidad a la leptina conseguido mediante la administración de los agentes antiobesidad que se describen en el presente documento supera un desafío crítico para los sujetos obesos. En los procedimientos de pérdida de peso anteriores, los niveles de leptina pueden seguir más altos de lo normal incluso con un peso corporal reducido, lo que dificulta que los sujetos mantengan la pérdida de peso. Los procedimientos descritos en el presente documento no solo incluyen procedimientos para reducir el peso, sino también el componente del mejor cumplimiento del mantenimiento del peso.
- 30
- En determinadas realizaciones, los procedimientos para reducir la disponibilidad de nutrientes, por ejemplo, reducir el peso, de un sujeto, comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de los agentes antiobesidad en una dosis en bolo un o más veces al día. Una dosis en bolo es una dosificación de medicamento intermitente (en oposición a la infusión continua). Un sujeto puede recibir una o más dosis en bolo al día. La dosis en bolo puede ser la misma independientemente de cuando se administra al sujeto, o se puede ajustar de forma que el sujeto reciba una dosis en bolo más grande en determinados momentos del día, en comparación con otros. La administración de un agente en determinadas formulaciones, por ejemplo, formulaciones de liberación continua, se puede administrar
- 35
- 40 una dosis en bolo con menor frecuencia, por ejemplo, una vez cada tres días, una vez a la semana, dos veces al mes, una vez al mes. Además, la separación temporal entre dosis en bolo es preferentemente lo suficientemente larga para permitir que el fármaco administrado en la dosis en bolo anterior se aclare del torrente sanguíneo del sujeto.
- En otras realizaciones, los procedimientos para reducir la disponibilidad de nutrientes, por ejemplo, reducir el peso, en un sujeto, comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de los agentes antiobesidad en dosis continuas. Por dosis continua se pretende definir la infusión continua del fármaco mediante, por ejemplo, inyección intravenosa o un parche transdérmico. Como alternativa, una dosis continua se puede administrar por vía oral en forma de una cápsula o un comprimido de liberación controlada que libere el fármaco en el sistema de un sujeto durante un período de tiempo. Cuando se administran mediante una dosis continua, el fármaco se libera durante un período de tiempo de aproximadamente 1 hora, en algunos casos, el fármaco se libera durante un período de tiempo de aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 18, o 24 horas.
- 45
- 50
- Por "administrados en combinación" se entiende que los agentes antiobesidad se administran en una sola administración, simultáneamente o en dosis separadas, o se administran secuencialmente. La administración secuencial se refiere a la administración de uno de los agentes antiobesidad antes o después de un agente antiobesidad. En determinadas realizaciones, el primer agente antiobesidad se administra aproximadamente 30 minutos antes o después del al menos otro agente antiobesidad, en otras realizaciones, aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, o 12 horas antes o después del al menos otro agente antiobesidad. Cualquiera de los agentes antiobesidad administrados se puede administrar como dosis en bolo o como dosis continua.
- 55
- Además, en determinadas realizaciones, la administración de agentes inductores del peso en combinación produce un efecto sinérgico en cualquiera de los aspectos de la invención. Además, en determinadas realizaciones, la
- 60

administración de los agentes inductores del peso en combinación produce menos necesidades de dosificación para al menos uno de los agentes, con el mismo efecto.

Por consiguiente, en una realización, se proporcionan compuestos para su uso en un procedimiento para tratar la obesidad o reducir el peso corporal en un sujeto que lo necesita, procedimiento que comprende administrar de forma periférica cantidades terapéuticamente eficaces de al menos dos agentes antiobesidad diferentes, en el que al menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina, y al menos un agente antiobesidad es un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética que comprende: un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD); y un primer dominio hormonal polipeptídico (HD1) seleccionado entre una leptina, un análogo de leptina o un fragmento activo de la misma, y el sujeto reduce el peso corporal en al menos un 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 % o incluso 50 %.

Otras realizaciones incluyen lo siguiente.

Realización 1. Un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar la obesidad en un sujeto que comprende administrar de forma periférica cantidades terapéuticamente eficaces de al menos dos agentes antiobesidad diferentes, en el que al menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina (es decir, un agente de amilina), y al menos un agente antiobesidad es un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética que comprende: un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD); y un primer dominio hormonal polipeptídico (HD1) seleccionado entre una leptina, un análogo de leptina o un fragmento activo de la misma, en el que el ABD comprende uno cualquiera de los péptidos seleccionados del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462, 463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592.

Realización 2. Un compuesto para su uso en un procedimiento para reducir el peso corporal en un sujeto que comprende administrar de forma periférica cantidades terapéuticamente eficaces de al menos dos agentes antiobesidad diferentes, en el que al menos un agente antiobesidad es una amilina, un análogo de amilina, un agonista de amilina o un derivado de amilina (es decir, un agente de amilina), y al menos un agente antiobesidad es un polipéptido diseñado mediante ingeniería genética que comprende: un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD); y un primer dominio hormonal polipeptídico (HD1) seleccionado entre una leptina, un análogo de leptina o un fragmento activo de la misma, en el que el ABD comprende uno cualquiera de los péptidos seleccionados del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462, 463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592.

Realización 3. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en el que al menos un agente de amilina antiobesidad es un agonista de amilina.

Realización 4. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en el que el agonista de amilina comprende un análogo o derivado de amilina.

Realización 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en el que el análogo o derivado de amilina comprende pramlintida.

Realización 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en el que el análogo o derivado de amilina comprende un compuesto descrito en la Tabla 4.

Realización 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 6, en el que el análogo o derivado de amilina comprende Des-Lysl-[Lys26(mPEG40K)]-Pramlintida (SEQ ID NO: 214).

Realización 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en el que el HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

Realización 9. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que el HD1 es SEQ ID NO: 29.

Realización 10. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en el que el polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende un compuesto desvelado en la Tabla 2.

Realización 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en el que el polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada

del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 594 a 647, 657 a 661 y 681.

Realización 12. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 595.

5 Realización 13. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 657.

10 Realización 14. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en el que la cantidad eficaz del agente de amilina y la cantidad eficaz del polipéptido modificado por ingeniería genética comprenden una cantidad tal que se logra una mayor pérdida de peso cuando el agente de amilina es administrado en combinación con el polipéptido modificado mediante ingeniería genética a dicho sujeto que la cantidad de pérdida de peso lograda cuando cualquiera de los agentes se administra solo.

Realización 15. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, en el que los dos agentes se administran al mismo tiempo.

15 Realización 16. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en el que los dos agentes se mezclan entre sí.

Realización 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, en el que el IMC del sujeto es superior a 25.

20 Realización 18. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en el que el IMC del sujeto es de 25 a 35.

Realización 19. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 18, en el que el IMC del sujeto es de 25 a 40.

Realización 20. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, en el que el IMC del sujeto es de 25 a 45.

25 Realización 21. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que el IMC del sujeto es de 35 a 45.

Realización 22. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 21, en el que el IMC del sujeto se reduce a menos de 30.

30 Realización 23. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 22, en el que el IMC del sujeto se reduce a menos de 25.

Realización 24. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 23, en el que el IMC del sujeto se reduce a normal.

Realización 25. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 24, en el que la pérdida de peso se consigue dentro de las 4 semanas de tratamiento.

35 Realización 26. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 25, en el que la pérdida de peso se consigue dentro de las 8 semanas de tratamiento.

Realización 27. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 26, en el que la pérdida de peso se consigue dentro de las 12 semanas de tratamiento.

40 Realización 28. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 27, en el que la pérdida de peso se consigue dentro de las 20 semanas de tratamiento.

Realización 29. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 28, en el que la pérdida de peso se consigue dentro de las 24 semanas de tratamiento.

Realización 30. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 29, en el que el sujeto es un ser humano.

45 Realización 31. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 30, en el que el sujeto es un ser humano obeso.

Realización 32. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 31, en el que la pérdida de peso se reduce al menos en un 10 %.

Realización 33. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 32, en el que la pérdida de peso se reduce al menos en un 12 %.

Realización 34. Un compuesto para su uso de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 33, en el que la pérdida de peso se reduce al menos en un 15 %.

5 B. Formulaciones

Los compuestos farmacéuticos de la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como otros adyuvantes y excipientes conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las desveladas en Remington's Pharmaceutical Sciences de E. W. Martin. Véase también Wang y col. (1988) *J. of Parenteral Sci. and Tech.*, Informe técnico n.º 10, Supl. 42:2 S.

10 En general, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética se pueden formular en una composición farmacéutica estable y segura para su administración a un paciente. Las formulaciones farmacéuticas contempladas para su uso en los procedimientos de la invención pueden comprender del aproximadamente 0,01 al 1,0 % (p/v), en algunos casos, del 0,05 al 1,0 %, del polipéptido modificado mediante ingeniería genética, aproximadamente del 0,02 al 0,5 % (p/v) de un tampón acetato, fosfato, citrato o glutamato que permita un pH para la composición final de
15 aproximadamente 3,0 a aproximadamente 7,0; del aproximadamente 1,0 al 10 % (p/v) de un tonificante de hidrato de carbono o de alcohol polihídrico y, opcionalmente, del aproximadamente 0,005 al 1,0 % (p/v) de un conservante seleccionado del grupo que consiste en m-cresol, alcohol bencílico, metil, etil, propil y butil parabenos y fenol. Dicho conservante se incluye de manera general si el péptido formulado va a incluirse en un producto de uso múltiple.

20 En realizaciones particulares, una formulación farmacéutica de los presentes polipéptidos modificados mediante ingeniería genética puede contener un intervalo de concentraciones del uno o más compuestos, por ejemplo, entre aproximadamente un 0,01 % y aproximadamente un 98 % p/p, o entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 98 % p/p, o preferentemente entre un 80 % y 90 % p/p, o preferentemente entre aproximadamente un 0,01 % y aproximadamente 50 % p/p, o más preferentemente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 25 % p/p en estas realizaciones. Se puede usar una cantidad de agua para inyección suficiente para obtener la concentración
25 deseada de solución.

También pueden estar presentes agentes de tonicidad adicionales, tales como cloruro de sodio, así como otros excipientes conocidos, si se desea. En algunos casos, dichos excipientes son útiles para mantener la tonicidad global del compuesto. Un excipiente se puede incluir en las formulaciones descritas en el presente documento a diversas concentraciones. Por ejemplo, un excipiente se puede incluir en un intervalo de concentración del
30 aproximadamente 0,02 % al aproximadamente 20 % p/p, preferentemente entre aproximadamente el 0,02 % y aproximadamente el 0,5 % p/p, del aproximadamente 0,02 % al aproximadamente un 10 % p/p, o del aproximadamente 1 % al aproximadamente 20 % p/p. Además, análogamente a las propias presentes formulaciones, se puede incluir un excipiente en forma sólida (incluido en polvo), líquida, semisólida o de gel.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden estar compuestas de varias formas, por ejemplo, sólida, líquida, semisólida o líquida. El término "sólido/a", como se usa en el presente documento, pretende abarcar todos los usos habituales de este término incluyendo, por ejemplo, formulaciones en polvo y liofilizadas. Las formulaciones descritas en el presente documento pueden estar liofilizadas.

40 Los términos tampón, solución tampón y solución tamponada, cuando se usan en referencia a la concentración de iones de hidrógeno o pH, se refieren a la capacidad de un sistema, en particular, una solución acuosa, para soportar un cambio de pH mediante la adición de ácido o álcali, o tras la dilución con un disolvente. Es característico de las soluciones tamponadas, que experimenten pequeños cambios en el pH tras la adición de un ácido o una base, es presencia de un ácido débil y una sal del ácido débil, o bien de una base débil y una sal de la base débil. Un ejemplo del primer sistema es ácido acético y acetato de sodio. El cambio en el pH es ligero, siempre que la cantidad de ion hidronio o hidroxilo añadido no supere la capacidad del sistema tampón para neutralizarlo.

45 Como se describe en el presente documento, una variedad de vehículos líquidos son adecuados para su uso en las formulaciones de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética, por ejemplo, agua o una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, o una suspensión.

50 La estabilidad de una formulación de polipéptido modificado mediante ingeniería genética descrito en el presente documento se mejora mediante el mantenimiento del pH de la formulación en un intervalo determinado mediante procedimientos conocidos en la técnica. En determinadas realizaciones, el pH de la formulación se mantiene en el intervalo de aproximadamente 3,5 a 5,0, o de aproximadamente 3,5 a 6,5, en algunas realizaciones de aproximadamente 3,7 a 4,3, o de aproximadamente 3,8 a 4,2. En algunas realizaciones, el pH puede ser aproximadamente 4,0, aproximadamente 5,0, aproximadamente 6,0, aproximadamente 7,0, aproximadamente 8,0, aproximadamente 9,0 o incluso mayor. En algunas realizaciones, el pH puede estar en el intervalo fisiológico, pH 6-
55 8, preferentemente pH 7-7,6.

En determinadas realizaciones, el tampón con el polipéptido diseñado mediante ingeniería genética es un tampón acetato (preferentemente, a una concentración final de la formulación de aproximadamente 1-5 a aproximadamente

60 mM), tampón fosfato (preferentemente, a una concentración final de la formulación de aproximadamente 1-5 a aproximadamente 30 mM) o tampón glutamato (preferentemente, a una concentración final de la formulación de aproximadamente 1-5 a aproximadamente 60 mM). En algunas realizaciones, el tampón es acetato (preferentemente, a una concentración final de la formulación de aproximadamente 5 a aproximadamente 30 mM).

- 5 Se puede incluir un estabilizante en las formulaciones, pero no es necesario. Si se incluye, sin embargo, un estabilizante de utilidad en la práctica de la presente invención es un carbohidrato o un alcohol polihídrico. Un estabilizante adecuado de utilidad en la práctica de la presente invención es aproximadamente del 1,0 al 10 % (p/v) de un carbohidrato o un alcohol polihídrico. Los alcoholes polihídricos y los carbohidratos comparten la misma característica en sus cadenas principales, es decir, -CHOH-CHOH-, que es responsable de la estabilización de las
- 10 proteínas. Los alcoholes polihídricos incluyen compuestos tales como sorbitol, manitol, glicerol y polietilenglicoles (PEG). Estos compuestos son moléculas de cadena lineal. Los carbohidratos, tales como manosa, ribosa, sacarosa, fructosa, trehalosa, maltosa, inositol y lactosa, por otra parte, son moléculas cíclicas que pueden contener un grupo ceto o aldehído. Estas dos clases de compuestos han demostrado ser eficaces para estabilizar proteínas contra la desnaturalización causada por la temperatura elevada y los procedimientos de congelación-descongelación o
- 15 criodesecación. Los carbohidratos adecuados incluyen: galactosa, arabinosa, lactosa o cualquier otro carbohidrato que no tiene un efecto adverso en un paciente diabético, es decir, el carbohidrato no se metaboliza para formar concentraciones inaceptablemente elevadas de glucosa en sangre. Dichos carbohidratos son bien conocidos en la técnica como adecuados para los diabéticos. La sacarosa y la fructosa son adecuados para su uso con el compuesto en aplicaciones para no diabéticos (por ejemplo, para tratar la obesidad).
- 20 En determinadas realizaciones, si se incluye un estabilizante, el compuesto se estabiliza con un alcohol polihídrico tal como sorbitol, manitol, inositol, glicerol, xilitol y copolímero de polipropileno/etilenglicol, así como varios polietilenglicoles (PEG) de peso molecular 200, 400, 1.450, 3.350, 4.000, 6.000, 8.000 e incluso mayor). En algunas realizaciones, el alcohol polihídrico preferido es el manitol. Otra característica útil de las formulaciones liofilizadas de la presente invención es el mantenimiento de la tonicidad de las formulaciones liofilizadas descritas en el presente
- 25 documento con los mismos componentes de la formulación que sirven para mantener su estabilidad. En algunas realizaciones, el manitol es el alcohol polihídrico preferido con este fin.

- La United States Pharmacopeia (USP) establece que se deben añadir agentes antimicrobianos a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas a los preparados contenidos en envases multidosis. Deben estar presentes a una concentración adecuada en el momento de uso para prevenir la multiplicación de microorganismos introducidos
- 30 accidentalmente en el preparado al retirar una parte del contenido con una aguja hipodérmica y una jeringa, o al usar otro medio de administración invasivo, tal como inyectores de tipo pluma. Los agentes antimicrobianos deberían evaluarse para garantizar la compatibilidad con el resto de componentes de la fórmula, y su actividad debería evaluarse en la fórmula total para garantizar que un agente concreto que es eficaz en una formulación no es ineficaz en otra. No es poco habitual descubrir que un determinado agente antimicrobiano es eficaz en una formulación, pero
- 35 no en otra.

Un conservante es, en el sentido farmacéutico habitual, una sustancia que previene o inhibe el crecimiento microbiano y se pueden añadir a las formulaciones farmacéuticas con este fin para evitar el consiguiente deterioro de la formulación por los microorganismos. Aunque la cantidad de conservante no es elevada, puede afectar, sin embargo, a la estabilidad global del péptido.

- 40 Aunque el conservante para su uso en las composiciones farmacéuticas puede estar comprendido en un intervalo del 0,005 al 1,0 % (p/v), en algunas realizaciones, el intervalo para cada conservante, solo o combinado con otros, es: alcohol bencílico (0,1-1,0 %) o m-cresol (0,1-0,6 %), o fenol (0,1-0,8 %) o combinación de metilo (0,05-0,25 %) y etilparabeno o propilparabeno o butilparabeno (0,005 %-0,03 %). Los parabenos son ésteres de alquilo inferior del ácido *para*-hidroxibenzoico. Puede encontrarse una descripción detallada de cada conservante en "Remington's
- 45 Pharmaceutical Sciences" (Id.).

- Es posible que los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética no tengan tendencia a ser adsorbidos sobre el vidrio de un recipiente de vidrio cuando están en forma líquida, por lo tanto, es posible que no requiera un tensioactivo para estabilizar más la formulación farmacéutica. Sin embargo, con respecto a los compuestos que tienen dicha tendencia cuando están en forma líquida, se deberá usar un tensioactivo en su formulación. Luego,
- 50 estas formulaciones pueden liofilizarse. Los tensioactivos producen frecuentemente la desnaturalización de la proteína, tanto mediante la perturbación hidrófoba como mediante la separación del puente salino. Concentraciones relativamente bajas de tensioactivo pueden ejercer una potente actividad de desnaturalización, debido a las fuertes interacciones entre las fracciones del tensioactivo y los sitios reactivos de las proteínas. Sin embargo, el uso meditado de esta interacción puede estabilizar proteínas contra la desnaturalización interfacial o superficial. Los
- 55 tensioactivos que podrían estabilizar más el polipéptido modificado mediante ingeniería genética pueden estar opcionalmente presentes en el intervalo del aproximadamente 0,001 al 0,3 % (p/v) de la formulación total e incluyen polisorbato 80 (es decir, monoleato de sorbitán polioxietilenado (20)), CHAPS® (es decir, 1-propanosulfonato de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]), Brij® (por ejemplo, Brij® 35, que es lauriléter polioxietilenado (23)), poloxámero u otro tensioactivo no iónico.

- 60 También puede ser deseable añadir cloruro de sodio u otra sal para ajustar la tonicidad de la formulación

farmacéutica, dependiendo del tónico seleccionado. Sin embargo, esto es opcional, y depende de la formulación seleccionada en particular. Las formulaciones parenterales pueden ser preferentemente isotónicas o esencialmente isotónicas.

- 5 Un vehículo preferido para los productos parenterales es el agua. El agua de calidad adecuada para la administración parenteral se puede preparar tanto mediante destilación como mediante ósmosis inversa. El agua para inyección es el vehículo acuoso preferido para usar en las formulaciones farmacéuticas.

- 10 Es posible que otros ingredientes puedan estar presentes en las formulaciones farmacéuticas. Dichos ingredientes adicionales pueden incluir, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, aceites, antioxidantes, agentes de carga, modificadores de la tonicidad, agentes quelantes, iones metálicos, vehículos oleaginosos, proteínas (por ejemplo, seroalbúmina humana, gelatina o proteínas) y un zwitterión (por ejemplo, un aminoácido, tal como betaína, taurina, arginina, glicina, lisina e histidina). Además, las soluciones poliméricas, o las mezclas con polímeros proporcionan la oportunidad de una liberación controlada del péptido. Dichos ingredientes adicionales, por supuesto, no deberían afectar de forma adversa a la estabilidad general de la formulación farmacéutica de la presente invención.

- 15 Los envases son también una parte integrante de la formulación para inyección y se puede considerar como un componente, ya que no existe ningún envase que sea totalmente inerte, o que no afecte de algún modo al líquido que contiene, en particular, si el líquido es acuoso. Por lo tanto, la selección de un envase para una inyección en particular debe basarse en la consideración de la composición del envase, así como de la solución, y el tratamiento al que se va a someter. La adsorción del péptido en la superficie de vidrio del vial también se puede minimizar, si es necesario, mediante el uso de vidrio de borosilicato, por ejemplo, vidrio de borosilicato Wheaton de tipo 1 n.º 33 (Wheaton Tipo 1-33) o su equivalente (Wheaton Glass Co.). Otros proveedores de viales de vidrio de borosilicato y cartuchos similares adecuados para la fabricación incluyen Kimbel Glass Co., West Co., Bunder Glas GmbH y Form a Vitrum. Las propiedades biológicas y químicas del compuesto se pueden estabilizar mediante formulación y liofilización en un vial de vidrio de borosilicato Wheaton de tipo 1-33 para suero hasta una concentración final de 25 0,1 mg/ml y 10 mg/ml del compuesto en presencia de manitol al 5 % y Tween 80 al 0,02 %.

Para las formulaciones a administrar mediante inyección, para permitir la introducción de una aguja de una jeringa hipodérmica en un vial multidosis y permitir el reprecintado en cuando se ha retirado la aguja, el extremo abierto de cada vial preferentemente se sella con un cierre de tapón de caucho que se mantiene en su lugar por medio de una banda de aluminio.

- 30 Los tapones para viales de vidrio, tal como, West 4416/50, 4416/50 (cara de teflón) y 4406/40, Abbott 5139 o cualquier tapón equivalente se puede usar como el cierre de productos farmacéuticos para inyección. Para las formulaciones que comprenden agentes peptídicos contra la obesidad, estos tapones son compatibles tanto con el péptido como con el resto de componentes de la formulación. Los inventores también han descubierto que estos tapones pasan la prueba de integridad del tapón cuando se usan patrones de uso del paciente, por ejemplo, el tapón 35 puede soportar al menos aproximadamente 100 inyecciones. Como alternativa, el péptido se puede liofilizar en el interior de viales, jeringas o cartuchos para su posterior reconstitución. Las formulaciones líquidas de la presente invención se pueden introducir en cartuchos de una o dos cámaras, o jeringas de una o dos cámaras.

- 40 Cada uno de los componentes de la formulación farmacéutica anteriormente descritos son conocidos en la técnica y se describen en "PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS: PARENTERAL MEDICATIONS", Vol. 1, 2ª ed., Avis y col. Ed., Merck Dekker, Nueva York, N.Y. 1992.

El procedimiento de fabricación de las formulaciones líquidas anteriores implica en general las etapas de composición, filtración para esterilizar y relleno. El procedimiento de composición implica la disolución de los ingredientes en un orden específico (conservante seguido de agentes estabilizantes/de tonicidad, tampones y péptido) o disolución a la vez.

- 45 Las formulaciones alternativas, por ejemplo, no parenterales, pueden no necesitar esterilización. Sin embargo, si la esterilización se desea o es necesaria, se puede usar cualquier procedimiento de esterilización adecuado durante el desarrollo de la formulación farmacéutica peptídica de la presente invención. Los procedimientos de esterilización típicos incluyen la filtración, vapor (calor húmedo), calor seco, gases (por ejemplo, óxido de etileno, formaldehído, dióxido de cloro, óxido de propileno, beta-propiolactona, ozono, cloropicrina, ácido peracético, bromuro de metilo, y 50 similares), exposición a una fuente de radiación y manipulación aséptica. La filtración es el procedimiento de esterilización preferido para las formulaciones líquidas de la presente invención. La esterilización por filtración implica la filtración a través de 0,45 µm y 0,22 µm (1 o 2) que pueden conectarse en serie. Después de la filtración, la solución se introduce en viales o envases adecuados.

- 55 En determinadas realizaciones, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento se administran de forma periférica a los sujetos. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas líquidas de la presente invención están previstas para su administración parenteral. Las vías de administración adecuadas incluyen la intramuscular, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intraarticular, intratecal y similares. En algunas realizaciones, se prefiere la vía de administración subcutánea. En determinadas realizaciones,

también se prefiere la administración a través de las mucosas. Estas vías incluyen, pero sin limitación, oral, nasal, sublingual, pulmonar y bucal que pueden incluir la administración del péptido en forma líquida, semisólida o sólida. Para las formulaciones que comprenden polipéptidos modificados mediante ingeniería genética, la administración a través de estas vías puede requerir sustancialmente más compuesto para conseguir los efectos biológicos deseados debido a la menor biodisponibilidad en comparación a la administración parenteral. Además, la administración parenteral de liberación controlada se puede conseguir constituyendo microcápsulas poliméricas, matrices, soluciones, implantes y dispositivos y su administración por vía parenteral o por medios quirúrgicos. Los ejemplos de formulaciones de liberación controlada se describen en las patentes de Estados Unidos n.º 6.368.630, 6.379.704, y 5.766.627. Estas formas farmacéuticas pueden tener una menor biodisponibilidad debido a que parte del péptido queda atrapado en la matriz o el dispositivo polimérico. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 6.379.704, 6.379.703 y 6.296.842.

Los compuestos se pueden proporcionar en una forma de dosificación unitaria que contenga una cantidad del polipéptido modificado mediante ingeniería genética que será eficaz en una o varias dosis.

Como reconocerán los expertos en el campo, una cantidad eficaz del polipéptido modificado mediante ingeniería genética variará con muchos factores, incluyendo la edad y el peso del sujeto, el estado físico del sujeto, la afección por tratar y otros factores conocidos en la técnica. Una cantidad eficaz del polipéptido modificado mediante ingeniería genética variará también con la combinación administrada en particular. Como se describe en el presente documento, la administración de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética combinados puede permitir que una cantidad reducida de cualquiera de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética administrados sea una cantidad eficaz.

La duración de la acción prolongada del polipéptido modificado mediante ingeniería genética puede proporcionar la duración de acción prolongada deseada, tal como la administración una vez al día o una vez a la semana. La duración de la acción se puede seleccionar, por ejemplo, mediante la elección del ABD y su afinidad por la albúmina. Aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que una mayor afinidad con la albúmina producirá tiempos de circulación más prolongados, proporcionando una duración de la acción más prolongada. Tanto los efectos farmacodinámicos (efectos terapéuticos) como farmacocinéticos (propiedades del fármaco), o ambos, se pueden medir con el tiempo tras la administración, tales como niveles del fármaco en plasma, glucosa aguda o crónica, y/o reducción de HbA1c, niveles de insulina en plasma, inhibición de la ingesta de comida o pérdida de peso.

C. Dosificaciones eficaces

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento incluyen composiciones en las que el principio activo está contenido en una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La cantidad eficaz real para una aplicación en particular dependerá, entre otras cosas, de la afección que se vaya a tratar. Por ejemplo, cuando se administran en procedimientos para tratar la diabetes, dichas composiciones contendrán una cantidad de un principio activo eficaz para conseguir el resultado deseado (por ejemplo, disminuir la glucosa en sangre en ayunas de un sujeto). Cuando se administran en procedimientos para tratar la obesidad, dichas composiciones contendrán una cantidad de un principio activo eficaz para conseguir el resultado deseado (por ejemplo, disminuir la masa corporal).

La dosis y la frecuencia (dosis única o múltiples) del compuesto administrado pueden variar dependiendo de varios factores, entre los que se incluyen la vía de administración; tamaño, edad, sexo, salud, peso corporal, índice de masa corporal y dieta del receptor; naturaleza y extensión de los síntomas de la enfermedad que se vaya a tratar (por ejemplo, la sensibilidad de la enfermedad a los compuestos descritos en el presente documento); presencia de otras enfermedades u otros problemas relacionados con la salud; tipo de tratamiento simultáneo; y complicaciones de cualquier enfermedad o régimen de tratamiento. Se pueden usar otros regímenes o agentes terapéuticos junto con los procedimientos y compuestos de la invención.

Las cantidades terapéuticamente eficaces para usar en seres humanos se pueden determinar en modelos animales. Por ejemplo, una dosis para seres humanos se puede formular para alcanzar una concentración que se haya descubierto eficaz en animales. La dosificación en seres humanos se puede ajustar controlando uno o más parámetros fisiológicos, que incluyen, pero sin limitación, azúcar en sangre y la masa corporal, y ajustar la dosis hacia arriba o hacia abajo, como se ha descrito anteriormente y se conoce en la técnica.

Las dosis pueden variar dependiendo de las necesidades del paciente y del compuesto que se esté empleando. La dosis administrada a un paciente, en el contexto de la presente invención, debería ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica beneficiosa en el paciente con el tiempo. El tamaño de la dosis se determinará también según la existencia, Naturaleza y extensión de cualquier efecto secundario. En general, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. Posteriormente, la dosis aumenta en incrementos pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo dependiendo de las circunstancias. En una realización de la invención, el intervalo de dosificación es del 0,001 % al 10 % p/v. En otra realización, el intervalo de dosificación es del 0,1 % al 5 % p/v.

Sin embargo, las dosis típicas pueden contener desde un límite inferior de aproximadamente 0,1 mg hasta un límite superior de aproximadamente 200 mg del compuesto farmacéutico al día. También se contemplan otros intervalos de dosificación tales como de 1 mg a 100 mg del compuesto por dosis, y de 3 mg a 70 mg por dosis. Normalmente, la dosis de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética de acción de larga duración se administra, por ejemplo, diariamente e incluso una vez a la semana. Las dosis diarias se pueden administrar a dosis unitarias diferenciadas, proporcionarse de forma continua en un período de 24 horas o cualquier parte de dichas 24 horas.

Las cantidades y los intervalos de dosis se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles del compuesto administrado eficaces para la indicación clínica en particular que se está tratando. Esto proporcionará un régimen terapéutico que esté en consonancia con la gravedad del estado patológico del individuo.

Usando las enseñanzas proporcionadas en el presente documento, se puede planificar un régimen de tratamiento terapéutico o profiláctico eficaz que no genere toxicidad sustancial y que, por tanto, sea completamente eficaz para tratar los síntomas clínicos demostrados por el paciente en particular. Esta planificación deberá implicar la selección cuidadosa del principio activo teniendo en cuenta factores tales como la potencia del compuesto, la biodisponibilidad relativa, el peso corporal del paciente, la presencia y la gravedad de los efectos secundarios adversos, el modo de administración preferido y el perfil de toxicidad del agente seleccionado.

La sorprendente propiedad de ahorro de dosis de los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento, junto con su semivida en plasma y duración de la acción farmacológica, sorprendentemente largas, proporciona un agente farmacéutico superior. Las propiedades superiores incluyen ahorro de dosis, lo que permite una dosis menor, por tanto, menos efecto adverso, o menos graves, y un coste de la mercancía mejorado, y/o formulaciones más baratas y sencillas para su administración una vez al día o una vez a la semana, que no se consigue actualmente con los compuestos precursores solos.

A. Toxicidad

La proporción entre la toxicidad y el efecto terapéutico de un compuesto en particular es el índice terapéutico, y se puede expresar como la proporción entre la DL_{50} (la cantidad de compuesto letal para el 50 % de la población) y la DE_{50} (la cantidad de compuesto eficaz para el 50 % de la población). Se prefieren los compuestos que presentan los mayores índices terapéuticos. Los datos del índice terapéutico obtenidos en ensayos de cultivos celulares y/o estudios en animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificaciones adecuadas para su uso en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos preferentemente está comprendida en un intervalo de concentraciones en plasma que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. Véase, por ejemplo, Fingl y col., en: "THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS", Capítulo 1, p.I, 1975. La formulación exacta, la vía de administración, y la dosis pueden seleccionarse por el médico individual a la vista del estado del paciente y el procedimiento en particular donde se usa el compuesto.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que la conjugación de un dominio de unión a la albúmina ABD con un dominio hormonal como se describe en el presente documento, puede proporcionar una menor inmunogenicidad a juzgar por una reducción en las respuestas inmunitarias con respecto al dominio hormonal sin conjugación con ABD. Véase, por ejemplo, el documento WO 2009/016043.

VII. Ejemplos

Los ejemplos 1-5 se proporcionan para ilustrar, entre otras cosas, las propiedades superiores de los ABD descritos en el presente documento, por ejemplo, propiedades de inmunogenicidad reducida, en comparación con los ABD anteriores. Algunos de los polipéptidos probados son ejemplos de referencia (véase la Fig. 1).

Ejemplo 1: Clonación, expresión, purificación y caracterización de polipéptidos de unión a la albúmina.

En este ejemplo, se clonaron, se purificaron y se caracterizaron ocho polipéptidos de unión a la albúmina diferentes, PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP07912 (SEQ ID NO: 456), PEP07914 (SEQ ID NO: 458), PEP07968 (es decir, DOTA conjugado con PEP07911, SEQ ID NO:459), PEP06923 (SEQ ID NO: 454), PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07554 (SEQ ID NO: 456) y PEP07844 (SEQ ID NO: 461), cuyas secuencias de aminoácidos se exponen en la Figura 1.

Material y procedimientos

Clonación de variantes de polipéptidos de unión a la albúmina

Después de que las construcciones se verificaran mediante secuenciación, el ADN del vector se purificó y se transformó en un hospedador de expresión, normalmente, BL21(DE3). Se seleccionó una única colonia para cultivar un cultivo iniciador en 4 ml de medio LB durante aproximadamente 6 h.

Las mutaciones en G148-GA3 se generaron usando mutagénesis dirigida al sitio con los oligonucleótidos apropiados para obtener las variantes de polipéptido de unión a la albúmina deseadas. Los fragmentos génicos se amplificaron

por PCR con cebadores que agregaron sitios específicos de endonucleasas, así como una secuencia de MGSS N-terminal (SEQ ID NO: 36) que precede a las variantes del polipéptido de unión a la albúmina. Los fragmentos se escindieron con NdeI y NotI, se purificaron y se ligaron a un vector de clonación, el plásmido pAY02556 (que contiene un origen de replicación de pBR322, un gen de resistencia a la kanamicina y un promotor T7 para la expresión del gen de interés), restringido con las mismas enzimas. Las ligaduras se transformaron en células de *E. coli* TOP10 electrocompetentes. Las células transformadas se diseminaron en placas TBAB (30 g/l de base de agar de sangre con triptosa) complementadas con 50 µg/ml de kanamicina, seguido de incubación a 37 °C durante la noche. Las colonias se seleccionaron mediante PCR y la secuenciación de los fragmentos amplificados se realizó con el oligonucleótido biotinilado y el kit de secuenciación de ciclos BigDye® Terminator v3.1 (Applied Biosystems), usado de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las reacciones de secuenciación se purificaron mediante la unión a perlas recubiertas con estreptavidina magnéticas usando un Magnatrix 8000 (NorDiag AB), y se analizaron en ABI PRISM® 3100 Genetic Analyzer (PE Applied Biosystems). Todas las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina se subclonaron como monómeros y las construcciones codificadas por los vectores de expresión fueron MGSS-[PP####] ("MGSS" desveladas como SEQ ID NO: 36), donde PP #### corresponde a los 46 restos de aminoácidos que constituyen la secuencia del polipéptido de unión a la albúmina.

Además, los fragmentos de genes de G148-GA3, PP007 (SEQ ID NO: 307), PP013 (SEQ ID NO: 313) y PP037 (SEQ ID NO: 337) se amplificaron por PCR con cebadores mediante la adición de sitios de endonucleasas específicas, así como una secuencia de hexahistidina (SEQ ID NO: 34), un sitio de proteasa TEV y un resto de glicina antes de los 46 restos de aminoácidos que constituyen la secuencia del polipéptido de unión a la albúmina. Los polipéptidos PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07968 (SEQ ID NO: 459) corresponden a los polipéptidos de unión a la albúmina G148-GA3, PP007 (SEQ ID NO: 307), PP013 (SEQ ID NO: 313) y PP037 (SEQ ID NO: 337) con restos de glicina añadidos. Los fragmentos se escindieron con XbaI y NotI, se purificaron y se ligaron a un vector de clonación, el plásmido pAY02512 (que contiene un origen de replicación de pBR322, un gen de resistencia a la kanamicina y un promotor T7 para la expresión del gen de interés). El sitio de clonación está precedido por una secuencia que codifica un péptido que contiene un marcador de hexahistidina (SEQ ID NO: 34) seguido de un sitio de escisión para la proteasa TEV), restringido con las mismas enzimas. La ligadura, la transformación y la verificación de las secuencias se realizaron como se ha descrito anteriormente. Las cuatro variantes polipeptídicas de unión a la albúmina G148-GA3, PP007, PP013 y PP037 se subclonaron como monómeros y las construcciones codificadas por los vectores de expresión fueron MGSSHHHHHHLQSSGVDLGTENLYFQG-[PP####], en las que MGSSHHHHHHLQSSGVDLGTENLYFQG es SEQ ID NO: 37.

Expresión de proteínas

Las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina se expresaron en BL21 de *E. coli* (DE3) o bien con una extensión de MGSS N-terminal ("MGSS" se desvela como SEQ ID NO: 36) o con un marcador de His6 N-terminal (SEQ ID NO: 34) seguido de un sitio de reconocimiento de proteasa TEV y un resto de glicina. Se usó una colonia de cada variante polipeptídica de unión a la albúmina para inocular 4 ml de medio TSB + YE complementado con kanamicina hasta una concentración de 50 µg/ml. Los cultivos se cultivaron a 37 °C durante aproximadamente 5 horas. Se usaron 3 ml de cada uno de los cultivos para inocular 800 ml de TSB + YE complementado con kanamicina a una concentración de 50 µg/ml en biorreactores paralelos (sistema Greta, Belach Bioteknik AB). Los cultivos se realizaron a 37 °C, con aireación a 800 ml/minuto y un perfil de agitación para mantener los niveles de oxígeno disuelto por encima del 30 %, hasta una DO600 de 2, que fue seguida por la adición de IPTG hasta una concentración final de 0,5 mM. El cultivo continuó durante cinco horas, después de lo que el cultivo se enfrió hasta 10 °C, se detuvo la aireación y se redujo la agitación a 300 rpm. Los sedimentos celulares se recogieron por centrifugación (15.600 x g, 4 °C, 20 minutos) y se almacenaron a -20 °C hasta la purificación.

Purificación de variantes de polipéptidos de unión a la albúmina con un marcador de His6 (SEQ ID NO: 34) y un sitio de proteasa TEV

Se suspendieron sedimentos celulares congelados portadores de polipéptidos solubles marcados con hexahistidina (SEQ ID NO: 34) PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP07912 (SEQ ID NO: 456), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07968 (SEQ ID NO: 459) en 35 ml de tampón de unión (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 mM, imidazol 20 mM, pH 7,4) con una adición de 1000 U de Benzonase® (1.01654.001, Merck) y se interrumpieron por ultrasonidos. Para cada uno de los polipéptidos, la suspensión ultrasónica se clarificó por centrifugación (1 h, 37.000 x g, 4 °C) y el sobrenadante se cargó en una columna His GraviTrap™ (11-0033-99, GE Healthcare). La columna se lavó con 10 ml de tampón de lavado (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 mM, imidazol 60 mM, pH 7,4), antes de eluir el polipéptido con 3 ml de tampón de elución (fosfato de sodio 20 mM, NaCl 0,5 mM, imidazol 0,5 M, a pH 7,4). El tampón se cambió por un tampón de escisión (Tris-HCl 50 mM, NaCl 150 mM, pH 8) usando una columna de desalinización PD-10 (17-0851-01, GE Healthcare). La cantidad de producto polipeptídico se determinó midiendo la absorbancia a 280 nm antes de añadir DTT a una concentración final de 5 mM. Se añadió proteasa de TEV marcada con His6 (SEQ ID NO: 34) al tampón de escisión en una proporción de masa de 1:10 en relación con el producto polipeptídico. La escisión se realizó durante la noche con una mezcla lenta a 4 °C. El imidazol se añadió a la mezcla de escisión, a una concentración de 20 mM, antes de cargar la mezcla en una columna His GraviTrap™ (11-0033-99, GE Healthcare) para eliminar los marcadores de His6 escindidos (SEQ ID NO: 34), proteasa de TEV marcada con His6 (SEQ ID NO: 34) y producto sin escindir marcado con His6 (SEQ ID NO: 34).

Para cada variante, el flujo a través, que contiene la variante de polipéptido de unión a la albúmina, se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa (RPC), de la siguiente manera. La fracción de flujo se cargó en una columna RPC Resource 15 de 1 ml (GE Healthcare), previamente equilibrada con tampón RPC A (TFA al 0,1 % en agua). Después de lavar en columna con 10 volúmenes de columna (VC) de tampón RPC A, los polipéptidos unidos se eluyeron con un gradiente lineal de 0-50 % de tampón RPC B (TFA al 0,1 % en acetonitrilo) durante 10 VC. El caudal fue de 2 ml/min y se monitorizó la absorbancia a 280 nm. Las fracciones que contenían la variante polipeptídica de unión a la albúmina se identificaron mediante análisis de SDS-PAGE y se agruparon.

Las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina purificadas con RPC se purificaron adicionalmente por filtración en gel en 120 ml Superdex 75 (GE Healthcare) relleno en una columna XK16 (GE Healthcare). El tampón de procesamiento era 1 x PBS, y el caudal de 2 ml/min. Las fracciones que contenían la variante de polipéptido de unión a la albúmina pura se agruparon y se concentraron hasta aproximadamente 1,3 mg/ml. Finalmente, el concentrado se purificó a partir de cantidades traza de las endotoxinas restantes mediante el uso de columnas de 1 ml de gel eliminador de endotoxinas AffinityPak Detoxi-Gel (Pierce, n.º de producto 20344), de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

La variante de polipéptido de unión a la albúmina PEP07911 se conjugó con Mal-DOTA antes de la etapa de purificación con RPC, de la siguiente manera. El tampón de la fracción de flujo a través de la etapa de purificación de IMAC-FT se intercambió a NaAc 0,2 M, pH 5,5, usando una columna de desalación PD-10 desechable (GE Healthcare). Se añadió maleimido-mono-amida-DOTA (MacroCyclics, n.º de cat. B-272) a un exceso molar de 5 veces y se incubó durante 60 minutos a 30 °C bajo agitación continua. El polipéptido resultante se denominó PEP07968.

Purificación de variantes de polipéptidos de unión a la albúmina sin marcador de His6 (SEQ ID NO: 34)

Se suspendieron sedimentos celulares congelados portadores de las variantes de polipéptido de unión a la albúmina solubles PEP06923 (SEQ ID NO: 454), PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07554 (SEQ ID NO: 456) y PEP07844 (SEQ ID NO: 461) en Tris-HCl 20 mM, pH 8 y se interrumpieron por ultrasonidos. Para cada una de las variantes de polipéptidos, la suspensión ultrasónica se clarificó por centrifugación (30 min, 32000 x g, 4 °C) y el sobrenadante se cargó en una columna de HSA-Sepharose (GE Healthcare). Después de lavar con tampón TST (Tris-HCl 25 mM, EDTA 1 mM, NaCl 200 mM, Tween 20 al 0,05 %, pH 8,0), seguido de NH4Ac 5 mM, pH 5,5, se eluyó la variante de polipéptido de unión a la albúmina unida con HAc 0,5 M, pH 3,2.

Las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina se purificaron adicionalmente por cromatografía de fase inversa (RPC), de la siguiente manera. Para cada una de las variantes, se cargó la fracción eluida de la etapa de purificación por afinidad con HSA en una columna RPC Resource 15 de 1 ml (GE Healthcare), previamente equilibrada con tampón RPC A (TFA al 0,1 % en agua). Después de lavar en columna con 10 VC de tampón RPC A, los polipéptidos unidos se eluyeron con un gradiente lineal de 0-50 % de tampón RPC B (TFA al 0,1 % en acetonitrilo) durante 10 VC. El caudal fue de 2 ml/min y se monitorizó la absorbancia a 280 nm. Las fracciones que contenían las variantes polipeptídicas de unión a la albúmina puras se identificaron mediante análisis de SDS-PAGE y se agruparon. Finalmente, el tampón se cambió a 1 x PBS (KCl 2,68 mM, NaCl 137 mM, KH₂PO₄ 1,47 mM, Na₂HPO₄ 8,1 mM, pH 7,4) usando una columna de desalación PD-10 desechable (GE Healthcare).

Caracterización de variantes de polipéptidos de unión a la albúmina purificadas

La concentración se evaluó midiendo la absorbancia a 280 nm usando un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000. Las proteínas se analizaron adicionalmente con SDS-PAGE y LC-MS.

Para el análisis de SDS-PAGE, se mezclaron aproximadamente 10 µg de cada variante de polipéptido de unión a la albúmina con tampón de muestra NuPAGE LDS (Invitrogen), se incubaron a 70 °C durante 15 min y se cargaron en geles de Bis-Tris al 4-12 % NuPAGE (Invitrogen). Los geles se procesaron con tampón de procesamiento de MES SDS NuPAGE (Invitrogen) en una Celda de Electroforesis SureLock XCell II (Novex) empleando el patrón previamente teñido Sharp (Invitrogen) como marcador de peso molecular y usando PhastGel BlueR (GE Healthcare) para la tinción.

Para verificar la identidad de las variantes de polipéptido de unión a la albúmina, se realizaron análisis de LC/MS usando un sistema de LC/MSD Agilent 1100, dotado de API-ESI y un solo analizador de masas de cuadrupolo. Se cargaron aproximadamente 10 µg de cada una de las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina purificadas en una columna Zorbax 300SB-C8 de orificio estrecho (2,1 x 150 mm, 3,5 µm, Agilent Technologies) a un caudal de 0,5 ml/min. Los polipéptidos se eluyeron usando un gradiente lineal de solución B al 10-70 % durante 15 min a 0,5 ml/min. La separación se realizó a 30 °C. Se monitorizaron la señal de iones y la absorbancia a 280 y 220 nm. Los pesos moleculares de las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina purificadas se confirmaron por MS.

Resultados

Los niveles de expresión de las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina fueron de 10-30 mg de producto/g de sedimento celular, según lo estimado a partir del análisis de SDS-PAGE.

Para todas las variantes, la pureza, según lo determinado mediante análisis de SDS-PAGE, superó el 95 % y el análisis de LC/MS verificó los pesos moleculares correctos. Después de la purificación, se obtuvieron entre 1 y 8 mg de polipéptido puro para cada una de las ocho variantes de polipéptido de unión a la albúmina.

Ejemplo 2: Determinación de la afinidad para polipéptidos de unión a la albúmina

- 5 En este ejemplo, se caracterizaron PEP06923 (SEQ ID NO: 454), PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07844 (SEQ ID NO: 461), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07968, (es decir, DOTA conjugado a PEP07911, SEQ ID NO: 459), sintetizados o expresados y purificados en el Ejemplo 1, por afinidad a la albúmina sérica humana (HSA) usando un instrumento Biacore. PEP07913 corresponde a la secuencia de aminoácidos de G148-GA3 con la adición de un resto de glicina N-terminal, mientras que PEP07271, PEP07844, PEP07912, PEP07914 y PEP07968 corresponden a los polipéptidos de unión a la albúmina de PP001 (SEQ ID NO: 301), PP043 (SEQ ID NO: 343), PP007 (SEQ ID NO: 307), PP013 (SEQ ID NO: 313) y PP037 (SEQ ID NO: 337) con diferentes adiciones de aminoácidos N-terminales.

Material y procedimientos

- 15 Se realizó el análisis biosensor en un instrumento Biacore2000 (GE Healthcare) con HSA (Albucult®, Novozyme), inmovilizado por acoplamiento de amina sobre la capa de dextrano carboxilado de las superficies de chips CM-5 (grado de investigación; Biacore) de acuerdo con la recomendaciones del fabricante. La superficie 1 del chip se activó y desactivó, y se usó como celda de referencia (superficie en blanco) durante las inyecciones, mientras que la superficie 2 comprendía HSA inmovilizada a 731 unidades de resonancia (UR) y la superficie 4 comprendía HSA inmovilizada a 955 UR. Las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina purificadas se diluyeron en el tampón HBS-EP (GE Healthcare) a 2,5 nM, 10 nM y 40 nM, y se inyectaron a un caudal constante de 50 µl/min durante 5 minutos, seguido de una inyección de HBS-EP durante 60 minutos. Las superficies se regeneraron con una inyección de 25 µl de HCl, 10 mM. Las mediciones de afinidad se realizaron en dos conjuntos; en el primer conjunto, se inyectaron HBS-EP, PEP06923, PEP07271, PEP07912, PEP07913, PEP07914 y PEP07968 (superficie de chip 2), y en el segundo conjunto se inyectaron HBS-EP, PEP06923, PEP07844, PEP07912 y PEP07914 (superficie de chip 4). PEP06923 se inyectó dos veces en cada serie como control. Los resultados se analizaron con un programa informático de evaluación Bia (GE Healthcare). Se restaron las curvas de la superficie en blanco de las curvas de las superficies del ligando.

Resultados

- 30 El instrumento Biacore 2000 tiene una limitación técnica, que dificulta las mediciones de afinidad muy alta. Por lo tanto, el fin del estudio Biacore no era determinar los parámetros cinéticos exactos de la afinidad de las variantes del polipéptido de unión a la albúmina para la HSA. Sin embargo, los resultados proporcionan una estimación cuantitativa de las afinidades relativas de estos polipéptidos hacia la albúmina. Después de la sustracción de la superficie de referencia y la inyección de tampón, las curvas se ajustaron a un modelo de unión 1: 1 (Langmuir) usando el programa informático de evaluación BIAevaluando con corrección para la transferencia de masa y con UR_{máx} establecido como parámetro local. Las curvas se muestran en la Figura 2. Se estimaron los valores de K_D relativa, k_a (k_{on}) y k_d (k_{off}), y se presentan en las tablas que se presentan a continuación.

Tabla X1:

Parámetros cinéticos (k _a , k _d y K _D) de polipéptidos de unión a la albúmina hacia HSA, Primer conjunto			
	k _a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _d (s ⁻¹)	K _D (M)
PEP07913	5,7 x 10 ⁵	9,3 x 10 ⁻⁴	1,6 x 10 ⁻⁹
PEP06923 (1)	2,9 x 10 ⁷	2,9 x 10 ⁻⁵	9,9 x 10 ⁻¹³
PEP06923 (2)	2,6 x 10 ⁷	2,8 x 10 ⁻⁵	1,1 x 10 ⁻¹²
PEP07271	3,9 x 10 ⁶	2,9 x 10 ⁻⁵	7,5 x 10 ⁻¹²
PEP07912	4,6 x 10 ⁶	2,8 x 10 ⁻⁵	6,2 x 10 ⁻¹²
PEP07914	3,5 x 10 ⁶	2,5 x 10 ⁻⁵	7,2 x 10 ⁻¹²
PEP07968	3,0 x 10 ⁶	2,7 x 10 ⁻⁵	9,0 x 10 ⁻¹²

Tabla X2:

Parámetros cinéticos (k _a , k _d y K _D) de polipéptidos de unión a la albúmina hacia HSA, Segundo conjunto			
	k _a (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _d (s ⁻¹)	K _D (M)
PEP06923 (1)	2,0 x 10 ⁷	2,6 x 10 ⁻⁵	1,3 x 10 ⁻¹²
PEP06923 (2)	2,1 x 10 ⁷	2,5 x 10 ⁻⁵	1,2 x 10 ⁻¹²
PEP07912	5,4 x 10 ⁶	2,8 x 10 ⁻⁵	5,2 x 10 ⁻¹²

(continuación)

Parámetros cinéticos (ka, kd y KD) de polipéptidos de unión a la albúmina hacia HSA, Segundo conjunto			
	ka (Ms ⁻¹)	kd (s ⁻¹)	Kd (M)
PEP07914	3,8 x 10 ⁶	2,6 x 10 ⁻⁵	6,9 x 10 ⁻¹²
PEP07844	5,4 x 10 ⁶	2,3 x 10 ⁻⁵	4,4 x 10 ⁻¹²

Como se muestra en la Tabla X1 y X2, PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07844 (SEQ ID NO: 461), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07968 (PEP07911 conjugado con DOTA, SEQ ID NO: 459) parecen tener aproximadamente la misma afinidad hacia HSA, excediendo ampliamente la afinidad del G148-GA3 precursor (PEP07913; SEQ ID NO: 453). La afinidad hacia HSA de estos polipéptidos es ligeramente menor en comparación con PEP06923 (SEQ ID NO: 454), a pesar de una tasa de disociación similar.

Ejemplo 3: Determinación de la temperatura de fusión (Tf) para polipéptidos de unión a la albúmina

En este ejemplo, se analizaron las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP06923 (SEQ ID NO: 454), PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07554 (SEQ ID NO: 456), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07914 (SEQ ID NO: 458), PEP07968 (PEP07911 conjugada con DOTA, SEQ ID NO: 459) y PEP07844 (SEQ ID NO: 461), expresadas y purificadas como se describe en el Ejemplo 1, y la variante del polipéptido de albúmina PEP07975 (es decir, PEP07834 conjugado con DOTA, SEQ ID NO: 460, a través de Cys14 con maleimido-mono-amida-DOTA (Macrocyclics, n.º de cat. B-272), mediante análisis de CD. PEP07913 corresponde a la secuencia de G148-GA3 que tiene un resto de glicina N-terminal, PEP06923 es un derivado de alta afinidad modificado previamente descrito por Jonsson y col., supra, mientras que PEP07271, PEP07554, PEP07912, PEP07914, PEP07968, PEP07844 y PEP07975 son ejemplos de los polipéptidos de unión a la albúmina de 46 restos de aminoácidos de PP001 (SEQ ID NO: 301), PP007 (SEQ ID NO: 307), PP013 (SEQ ID NO: 313), PP037 (SEQ ID NO: 337) y PP043 (SEQ ID NO: 343) que tienen diferentes adiciones de aminoácidos N-terminales.

Material y procedimientos

Se diluyeron variantes de polipéptidos de unión a la albúmina purificadas en 1 x PBS, a concentraciones finales de entre 0,4 y 0,5 mg/ml. El análisis del dicroísmo circular (CD) se realizó en un espectropolarímetro Jasco J-810 en una celda con una longitud de trayectoria óptica de 1 mm. En las mediciones de temperatura variable, la absorbancia se midió a 221 nm de 20 a 90 °C, con una pendiente de temperatura de 5 °C/min.

Resultados

Las temperaturas de fusión (Tf) de las diferentes variantes de polipéptido de unión a la albúmina se calcularon determinando el punto medio de la transición en el CD con respecto a la temperatura. Los resultados se resumen en la Tabla X3 que se presenta a continuación.

Tabla X3. Valores de Tf determinados de las variantes de polipéptido de unión a la albúmina ensayadas

Variante	SEQ ID NO:#	Secuencia N-terminal ³	Tf (°C)
PEP07913	SEQ ID NO: 453	GL	61
PEP06923	SEQ ID NO: 454	GSSL	57
PEP07271	SEQ ID NO: 455	GSSL	65
PEP07554	SEQ ID NO: 456	GSSL	58
PEP07912	SEQ ID NO: 457	GL	53
PEP07914	SEQ ID NO: 458	GL	59
PEP07968	SEQ ID NO: 459 ¹	GL	53
PEP07975	SEQ ID NO: 460 ^{1,2}	AL	50
PEP07844	SEQ ID NO: 461	GSSL	65
¹) El péptido se conjuga con maleimida-DOTA en la cisteína ²) El péptido está amidado en el extremo C ³) La leucina (subrayada) es el resto de la posición 1 de la secuencia de 46 aminoácidos del polipéptido de unión a la albúmina según lo definido en el presente documento "GSSL" en la Tabla X3 desvelado como SEQ ID NO: 38.			

El polipéptido PEP07968 es idéntico a PEP07912, a excepción de que el primero tiene un resto de cisteína en la posición 14, que está conjugado con maleimida-DOTA, y, el último, un resto de serina. Por tanto, la modificación de DOTA no debería afectar a la temperatura de fusión. Además, PEP07975 está conjugado a maleimida con DOTA usando Cys14, y es idéntico a PEP07968 excepto por la amida C-terminal (resultante de la síntesis del péptido) y por tener una alanina N-terminal en lugar de una glicina. Además, la comparación de PEP07912 y PEP07554 revela que

una serina N-terminal proporciona una temperatura de fusión más alta que una glicina en la misma posición (diferencia de 5 °C en la T_f). Por tanto, todas las variantes de polipéptidos de unión a la albúmina de acuerdo con la presente divulgación muestran T_f por encima de 55 °C, excepto PEP07912 y variantes conjugadas con DOTA. Teniendo en cuenta la importancia de la parte N-terminal, todos los polipéptidos de unión a la albúmina probados son superiores al derivado de Jonsson y col., por ejemplo, PEP06923.

Ejemplo 4: Análisis de respuesta en suero

El porcentaje de suero humano que contiene IgG, capaz de unirse a un conjunto de polipéptidos de unión a la albúmina como se desvela en el presente documento, se analizó mediante ELISA. En total, se analizaron 149 muestras de suero correspondientes a 127 individuos.

Material y Procedimientos

Se recubrieron placas de ELISA (placas de media zona de 96 pocillos (Costar, n.º de cat. 3690)) con 50 µl/pocillo de Albucult® (Novozyme) diluidos a 8 µg/ml en tampón de recubrimiento (Sigma, n.º de cat. 3041). Las placas se recubrieron durante la noche durante tres días a 4 °C. El día del análisis, las placas se lavaron dos veces con agua corriente y se bloquearon durante 2 horas con 100 µl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía caseína al 0,05 % (PBSC). Las placas se vaciaron y se añadieron 50 µl/pocillo de los polipéptidos de unión a la albúmina PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP06923 (SEQ ID NO: 454), PEP07271 (SEQ ID NO: 455), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07554 (SEQ ID NO: 456), PEP07914 (SEQ ID NO: 458), PEP07968 (PEP07911 conjugado con DOTA, SEQ ID NO: 459) y PEP07844 (SEQ ID NO: 461), diluidos a 2 µg/ml en PBSC de acuerdo con un diseño de placa prefabricado. Después de la incubación durante dos horas a temperatura ambiente (TA), las placas se lavaron en PBSC cuatro veces usando una lavadora de ELISA automática. Las 149 muestras de suero de 129 individuos se diluyeron 50 veces en PBSC agregando 24 µl de suero a 1174 µl de PBSC. Se añadieron 50 µl de los sueros diluidos por pocillo de acuerdo con el diseño de la placa prefabricada. Cada muestra de suero se analizó como un singlete. Se incluyeron controles positivos y negativos en cada placa y para cada polipéptido de unión a la albúmina. Se añadieron anticuerpos de unión a la albúmina (50 µl, 0,5 µl/ml de solución de inmunoglobulina preparada internamente a partir de sueros de primates inmunizados con PEP06923) como control positivo, y se usaron 50 µl de PBSC como control negativo. Las placas se incubaron durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se lavaron cuatro veces en PBSC usando una lavadora de ELISA automática. La IgG unida se detectó con 50 µl/pocillo de IgG anti-humana (Southern Biotech, n.º de cat. 2040-05) diluida 10.000 veces en PBSC. Después de lavar cuatro veces en PBSC usando una lavadora de ELISA automática, se añadieron 50 µl/pocillo de sustrato (n.º de cat. de Pierce 34021). La reacción se detuvo después de 10-15 minutos mediante la adición de 50 µl de H₂SO₄ a cada pocillo, antes de medir la absorbancia usando un lector de placas de múltiples pocillos (Victor3, Perkin Elmer).

Resultados

De los 149 sueros seleccionados para la unión de IgG a los polipéptidos de unión a la albúmina, 23 fueron negativos para el total de los ocho polipéptidos (valor de DO < 0,1), es decir, no mostraron IgG unida a los polipéptidos. El análisis se realizó con los 126 sueros que fueron positivos para uno o más polipéptidos de unión a la albúmina. Se calculó la absorbancia media (Figura 3A) y el porcentaje de sueros con valores de DO < 0,15 (Figura 3B) o > 1,0 (Figura 3C). El valor medio más alto de DO y el porcentaje más alto de suero con unión a IgG se obtuvieron con PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP06923 (SEQ ID NO: 454) y PEP07844 (SEQ ID NO: 461), mientras que se encontró la menor reactividad contra PEP07968 (PEP07911 conjugado con DOTA, SEQ ID NO: 459), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07954 (SEQ ID NO: 456).

Por tanto, los polipéptidos de unión a la albúmina más reactivos fueron el G148-GA3 precursor (PEP07913, SEQ ID NO: 453) y el derivado mejorado en afinidad previamente (PEP06923, SEQ ID NO: 454), con la hélice 1 conservada de G148-GA3. El tercero de los polipéptidos más reactivos (PEP07844, SEQ ID NO: 461) contiene la lisina original en la posición 14 de la hélice 1. Este resto está destinado a la conjugación y, por lo tanto, no se expondrá cuando se use como tal. La variante del polipéptido de unión a la albúmina idéntica, excepto por tener una alanina en la posición 14 (PEP07554, SEQ ID NO: 456), es una de las menos reactivas.

Ejemplo 5: Ensayo de inmunogenicidad de polipéptidos de unión a la albúmina

PEP07913 (SEQ ID NO: 453), PEP07912 (SEQ ID NO: 457), PEP07914 (SEQ ID NO: 458) y PEP07968 (es decir, PEP07911 conjugado con DOTA, SEQ ID NO: 459) se examinaron por su capacidad para inducir la proliferación de linfocitos T en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 52 individuos humanos caucásicos (obtenidos de CRI-Labo Medische Analyze, Gent, Bélgica). PEP07913 corresponde a la secuencia de G148-GA3 que tiene un resto de glicina N-terminal, mientras que PEP07912, PEP07914 y PEP07968, son ejemplos de los polipéptidos de unión a la albúmina de 46 restos de aminoácidos de PP007 (SEQ ID NO: 307), PP013 (SEQ ID NO: 313) y PP037 (SEQ ID NO: 337) que tienen diferentes adiciones de aminoácidos N-terminales de acuerdo con la presente divulgación.

Materiales y procedimientos

Se añadieron PBMC, preparadas de acuerdo con procedimientos biológicos celulares convencionales, a una placa de fondo redondo de 96 pocillos tratada con cultivo de tejido (TC) (Falcon) en una cantidad de 300.000 PBMC/pocillo. Las células se estimularon mediante la adición de 100 µ/pocillo de polipéptidos de unión a la albúmina PEP07913, PEP07912, PEP07914 y PEP07968 en medio AIMV (Invitrogen) que contenía además 900 µg/ml (exceso molar de 3 veces) de albúmina humana recombinante (Albucult®, Novozyme). Esto correspondió a una concentración final de polipéptido de unión a la albúmina de 30 µg/ml. La estimulación se realizó en ocho duplicados, es decir, el mismo polipéptido de unión a la albúmina se añadió a ocho pocillos en cantidades idénticas y en las mismas condiciones. En los pocillos de control positivo, las células se estimularon con 30 µg/ml de hemocianina de lapa californiana (KLH, Calbiochem) o 30 µg/ml de toxoide tetánico (TT, Statens Serum Institut). En los pocillos de control negativo, solo se añadió medio AIMV con o sin 900 µg/ml de albúmina.

Se evaluó la proliferación celular tras siete días de cultivo usando el kit de ensayo de citometría de flujo Alexa Fluor 488 Click-iT EdU (Invitrogen). Se añadió 1 µM/pocillo de marcador de incorporación de EdU el día seis. El día siete, se lavaron las células, se disociaron de la placa, se lavaron de nuevo y se tiñeron durante 30 minutos con reactivo anti-CD3-PerCP (Becton Dickinson) y reactivo anti-CD4-Alexa647 (Becton Dickinson). Después de la tinción, se lavaron las células, se fijaron (BD cellfix, BD biosciences), se permeabilizaron (usando saponina) y se tiñeron para EdU mediante la adición de reactivo Click-iT de acuerdo con el protocolo del fabricante (Invitrogen). Una vez completada la tinción, las células se lavaron de nuevo y se analizaron mediante citometría de flujo (FACSCantoll, BD Biosciences). Para evaluar el número de células en proliferación, se añadió un número fijo de fluoesferas (Invitrogen) a cada pocillo antes del análisis. Todos los procedimientos de tinción y los lavados se realizaron directamente en la placa de 96 pocillos.

Los datos de FACSCantoll en bruto se clasificaron jerárquicamente en linfocitos T CD3+ CD4+ y el número de células clasificadas, registrándose también su intensidad de fluorescencia del marcador de incorporación EDU-Alexa Flour 488. Se compararon los valores medios del número de células en proliferación/pocillos tratados con ocho réplicas de proteínas con los controles positivos y negativos, y se calcularon las proporciones resultantes, descritas como índices de estimulación (IE). De acuerdo con el IE y la variación entre réplicas, los valores umbral de IE se establecieron en 2,0 y 0,5 para estimulación e inhibición, respectivamente.

Resultados

Se evaluaron los polipéptidos de unión a la albúmina PEP07913, PEP07912, PEP07914 y PEP07968 para determinar su potencial inmunogénico en presencia de un exceso del triple de albúmina humana recombinante en una población humana diana usando un ensayo de proliferación *in vitro* de PBMC. En comparación con el control de albúmina, PEP07913 indujo la proliferación de linfocitos T CD3+ CD4+ en 6 de 52 donantes, PEP07912 en 5 de 52 donantes, y PEP07914 y PEP07968 en 1 de 52 donantes (Figura 4A).

El índice de estimulación (IE) medio para los 52 donantes no fue significativamente diferente para PEP07914 y PEP07968 en comparación con el control negativo que contenía albúmina humana recombinante ($p = 0,79$ y $0,48$ respectivamente, Figura 4B). El IE para PEP07913 fue significativamente mayor ($p = 0,002$), mientras que el IE para PEP07912 fue mayor, pero no significativo ($p = 0,03$, Figura 4B).

En comparación con el tampón solamente, el número de individuos que respondieron fue de 10 para PEP07913, de 7 para PEP07912, de 2 para PEP07914, de 1 para PEP07968, de 2 para la albúmina humana recombinante, y de 49 y 51 para los dos controles positivos TT y KLH, respectivamente (Figura 4C). Los polipéptidos de unión a la albúmina se clasificaron de acuerdo con su inmunogenicidad en el siguiente orden: PEP07913 > PEP07912 > PEP07914 > PEP07968. Tanto PEP07914 como PEP07968 se definieron como no inmunogénicos. Los resultados anteriores demuestran, por lo tanto, que el potencial inmunogénico de los polipéptidos de unión a la albúmina de la presente divulgación es bajo, en comparación con los controles positivos.

Ejemplo 6: Actividad funcional *in vitro* de la leptina.

Procedimiento. Este ensayo mide la señalización del receptor después del tratamiento de las células que expresan un receptor de leptina modificado. Las muestras de prueba se asumieron con una pureza del 100 % y se resolvieron a una concentración de ensayo x10 en tampón de estimulación. Se transfirió un total de 90 µl de cada compuesto x10 a una placa de pp de pocillos profundos y se diluyó en serie (factor de dilución de 3) con tampón de estimulación usando el Perkin Elmer Multiprobe® II. La placa diluida en serie se combinó en la placa de estimulación de 96 pocillos que contenía $2,5 \times 10^5$ sedimentos celulares de 18 horas de células de Keptina desprovistas de leptina, como se conoce en la técnica, usando un programa de prueba MultiMek que transfiere 200 µl de cada uno de los compuestos diluidos y se mezclan las células. En este momento, la placa se selló con una cubierta de placa adhesiva y se colocó a 37 °C durante 30 minutos para permitir la estimulación de pSTAT5. Véase, por ejemplo, Crouse y col., 1998, *J. Biol. Chem.*, 273:18365-18373. Después de la incubación, la placa de estimulación se centrifugó para volver a sedimentar las células, el sobrenadante se eliminó y los sedimentos celulares restantes se congelaron a -80 °C (> 30 minutos). Los lisados celulares se realizaron mediante la adición de 100 µl de lisado x1 a los sedimentos celulares descongelados (kit de ensayo Perkin Elmer pSTAT5) con rotación a temperatura ambiente

durante 20 minutos. Los lisados se clarificaron a 2500 rpm durante 20 minutos y se examinaron en el kit de ensayo pSTAT5 como 4 μ l/pocillo en una Proxiplate™ de 384 pocillos de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La señal de pSTAT5 (RFU) se determinó usando los parámetros de lectura Alfa de la herramienta de lectura de la placa α -FP HT de Packard Fusion. El ensayo se completó en placas Proxiplate™ de 384 pocillos a un volumen total de 11 μ l con valores que representan la media de n = 4 pocillos de ensayo por punto de dosis.

Resultados

Como se expone en la Tabla X4 que se presenta a continuación, los polipéptidos modificados por ingeniería genética descritos en el presente documento muestran actividad funcional en el ensayo Obeca STAT5.

Tabla X4: Actividad funcional *in vitro* para las leptinas

Comp.	Tipo de molécula o polipéptido modificado por ingeniería genética	CE ₅₀ nM (Ensayo STAT5 Obeca)
2	SEQ ID NO: 595	0,725
67	SEQ ID NO: 660	1,38
12	SEQ ID NO: 605	0,947
1	SEQ ID NO: 594	0,908
68	SEQ ID NO: 661	0,710
48	SEQ ID NO: 641	0,553
41	SEQ ID NO: 634	0,506
55	SEQ ID NO: 648	0,639
69	SEQ ID NO: 662	0,832
70	SEQ ID NO: 663	0,941
63	SEQ ID NO: 659	0,785
10	SEQ ID NO: 603	0,743
65	SEQ ID NO: 658	0,840
64	SEQ ID NO: 657	0,634
9	SEQ ID NO: 602	0,433
71	SEQ ID NO: 681	1,258

Ejemplo 7: Actividad funcional *in vitro* de las leptinas en presencia de albúmina.

En este ensayo, se usó el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, a excepción de que la albúmina se añadió al tampón de estimulación para probar la función de la leptina del Compuesto 2 en presencia de albúmina. Las albúminas analizadas incluían albúmina de suero bovino (BSA) al 0,1 % o 1 %, albúmina de suero de rata (RSA) al 1 % o albúmina de suero humano (HSA) al 1 %. La muestra de control fue leptina A100 con BSA al 0,1 %.

Resultados. Como se muestra en la Figura 5, no hubo efectos de la albúmina bovina/rata/humana al 1 % en la actividad de la CE₅₀ generada por el Compuesto 2 en el ensayo funcional de la leptina. Los resultados son sorprendentes y muestran que los compuestos terapéuticos son activos incluso cuando se unen a la albúmina.

Ejemplo 8: Cambio en el peso corporal y la ingesta de comida después de la administración única de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética

Procedimiento. Se mantuvieron ratas Lean Sprague Dawley con una dieta baja en grasas durante el estudio. El peso corporal medio era de 315-330 gramos al comienzo del estudio. Los animales se dividieron en seis grupos (n = 5/grupo). Cada grupo fue asignado para recibir uno de los siguientes: vehículo; Comp 2 a 13,33 nmol/kg; Comp 2 a 40 nmol/kg; Comp 2 a 120 nmol/kg. Cada el animal de prueba recibió una sola inyección subcutánea en el punto temporal = 0. La ingesta de comida y el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) se controlaron durante 7 días y los resultados se registraron como se muestra (Figuras 6A y 6B). Compuestos administrados: Vehículo (círculo); Comp.2 a 13,33 nmol/kg (punta de triángulo hacia abajo); Comp 2 a 40 nmol/kg (diamante); 120 nmol/kg (estrella).

Resultados. Como se muestra en las Figuras 6A a 6B, la administración de diferentes dosis del polipéptido modificado por ingeniería genética produjo una ingesta reducida de comida y peso corporal en relación con el grupo que recibió el vehículo solo.

Ejemplo 9: Cambio en el peso corporal y la ingesta de comida después de la administración única de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética

Procedimiento. Se mantuvieron ratas Lean Sprague Dawley con una dieta baja en grasas durante el estudio. El peso corporal medio era de 315-330 gramos al comienzo del estudio. Cada el animal de prueba (n = 5/grupo) recibió una sola inyección subcutánea en el punto temporal = 0. Los animales se dividieron en cinco grupos. Cada grupo fue asignado para recibir uno de los siguientes: vehículo o Comp. 66. El Comp. 66 se administró a una dosis de

120 nmol/kg. La ingesta de comida y el cambio en el peso corporal (% corregido por el vehículo) se controlaron durante 7 días y los resultados se registraron como se muestra (Figuras 7A y 7B). Compuestos administrados: Vehículo (círculo); Comp.66 a 120 nmol/kg (punta de triángulo hacia abajo).

Resultados. Como se muestra en las Figuras 7A a 7B, la administración del polipéptido modificado por ingeniería genética produjo una ingesta reducida de comida y peso corporal en relación con el grupo que recibió el vehículo solo.

Ejemplo 10: Cambio en el peso corporal después de la administración única de polipéptidos modificados por ingeniería genética

Procedimiento. Se mantuvieron ratas Lean Sprague Dawley con una dieta baja en grasas durante el estudio. El peso corporal medio era de 315-330 g al comienzo del estudio. Los animales se dividieron en seis grupos. Cada el animal de prueba (n = 5/grupo) recibió una sola inyección subcutánea en el punto temporal = 0. Cada grupo fue asignado para recibir uno de los siguientes: vehículo; Comp. 2; o Comp. 67. El Comp. 2 y El Comp. 67 se administraron a una dosis de 120 nmol/kg. El porcentaje de cambio en el peso corporal para cada grupo se controló durante 7 días, y los resultados se registraron como se muestra (Figura 8). Compuestos administrados: Vehículo (círculo); Comp. 2 (punta de triángulo hacia arriba); Comp. 67 (diamante).

Resultados. Tal como se representa en la Figura 8, cada grupo de animales que recibió una inyección única de uno de los polipéptidos modificados por ingeniería genética probó una reducción significativa y sostenida del peso corporal en relación con el grupo que recibió el vehículo solo.

Ejemplo 11: Cambio en el peso corporal después de la administración única de polipéptidos modificados por ingeniería genética

Procedimiento. Se mantuvieron ratas Lean Sprague Dawley con una dieta baja en grasas durante el estudio. El peso corporal medio era de 315-330 g al comienzo del estudio. Los animales se dividieron en seis grupos. Cada el animal de prueba (n = 5/grupo) recibió una sola inyección subcutánea en el punto temporal = 0. Cada grupo fue asignado para recibir uno de los siguientes: vehículo; Comp. 2; Comp. 12; Comp. 1. El Comp. 2, Comp. 12 y Comp. 1 se administraron a una dosis de 120 nmol/kg. El porcentaje de cambio en el peso corporal para cada grupo se controló durante 7 días, y los resultados se registraron como se muestra (Figura 9). Compuestos administrados: Vehículo (círculo); Comp. 2 (punta de triángulo hacia arriba); Comp. 12 (círculo); Comp. 1 (punta de triángulo hacia abajo).

Resultados. Tal como se representa en la Figura 9, cada grupo de animales que recibió una inyección única de uno de los polipéptidos modificados por ingeniería genética probó una reducción significativa y sostenida del peso corporal en relación con el grupo que recibió el vehículo solo.

Ejemplo 11: Determinación de la afinidad para polipéptidos de unión a la albúmina

En este ejemplo, se caracterizaron PEP07986 (SEQ ID NO: 463), PEP07986-enlazador neutro-A500 (Compuesto 2, SEQ ID NO: 595) y PEP07986-enlazador negativo-A500 (Compuesto 12, SEQ ID NO: 605) para determinar la afinidad hacia diferentes variantes de albúmina.

Material y procedimientos

Todos los estudios se realizaron en un sistema XPR36 BioRad ProteOn usando un chip sensor GLC a 25 °C. Para el acoplamiento de la amina, el chip de GLC fue activado durante 5 minutos usando una mezcla 1:1 de sulfo-NHS/EDC diluida 30 veces a partir de la solución madre en agua como se muestra más adelante. Cada muestra de albúmina se diluyó a 25 ug/ml en acetato de Na 10 mM, pH 5,0 y se inyectó durante 5 minutos sobre superficies de sensores separadas. Cada superficie se bloqueó con etanolamina 1 M a pH 8,5. Cada la albúmina se acopló a una densidad de 2.000-5.000 en unidades de resonancia.

La unión de un polipéptido modificado por ingeniería genética se ensayó usando 5 nM como la concentración más alta en series de dilución de factor de dilución de tres. El tampón de procesamiento contenía HEPES 10 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM, EDTA 3 mM y tween-20 al 0,005 %. Todas las muestras se analizaron usando una serie de dilución de factor de dilución de tres. Cada serie de concentración se probó por duplicado. Se monitorizó la fase de disociación para la concentración más alta durante 3 horas.

Resultados

La K_D relativa medida para los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética se presentan en la siguiente Tabla X5. Los resultados muestran que los polipéptidos de unión a la albúmina se asocian con albúminas de suero (SA) con alta afinidad.

Tabla X5: K_D de polipéptidos de unión a la albúmina hacia variantes de albúmina

Nombre del compuesto	SA de rata	SA de ser humano	SA de mono	SA de perro	SA de ratón	Unidades
PEP07986	6	9	84	126	160	pM
PEP07986-Neutro-A500	23	152	405	1.310	1.660	
PEP07986-Negativo-A500	10	270	400	1.810	1.940	

Ejemplo 12: Solubilidad de polipéptidos modificados por ingeniería genética

Como se expone en la siguiente Tabla X6, los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento tienen solubilidad sorprendentemente alta a pH neutro.

- 5 La solubilidad se midió con el siguiente ensayo: 6-10 mg de proteínas purificadas se concentraron a 4 °C con unidades de filtración centrífugas (Amicon Ultra-15 o Ultra-4, con un corte de PM de 3 kDa; Millipore) a un volumen menor de 0,5 ml. Se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 minutos a 4 °C para eliminar los precipitados, y el sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo. Las proteínas se dejaron equilibrar durante la noche a temperatura ambiente a oscuras, luego se filtraron con filtros de jeringa de 0,22 micrómetros (Milex GV; Millipore) para eliminar los precipitados. La absorbancia a DO280 se midió con un espectrofotómetro NanoDrop y la concentración se calculó usando el coeficiente de extinción molar teórico de la proteína.

Tabla X6. Solubilidad de polipéptidos modificados por ingeniería genética

Compuesto	pI*	Carga neta a pH 7,4*	Solubilidad en PBS, pH 7,4 (mg/ml)**
A100	6,2	-2,8	2,1
A-500	6,2	-2,8	42,9
ABD2-A500 (Comp. 2)	5,4	-5,8	16,8
ABD2-HuSeal (Comp. 64)	9,4	+4,0	31

Ejemplo 13: Estabilidad de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética

- 15 Los polipéptidos modificados mediante ingeniería genética descritos en el presente documento son físicamente estables. La Tabla X7 muestra los resultados de la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) realizada en A100 y ABD2-HuSeal. El polipéptido modificado mediante ingeniería genética muestra poca o ninguna autoasociación al dímero/oligómero, en comparación con A100.

Tabla X7. Estabilidad de polipéptidos modificados mediante ingeniería genética

Compuesto	Pk 1 (%)	Pk 2 (%)	Pk 3 (%)
ABD2-HuSeal	98,78	1,22	n/d
A100	88,21	11,15	0,65
Pk 1 = Monómero Pk 2 = Dímero Pk 3 = Oligómero (Trímero/Tetramero)			

Procedimiento SEC:

- 20 Columna - Tosoh TSK Gel G3000 SWxl 7,8 mm x 30 cm (n.º 08541)
Fase móvil - Fosfato de Na 10 mM, pH 7,4 + NaCl 238 mM + KCl 2,7 mM
Tiempo de procesamiento - 22 min
Caudal - 0,8 ml/min
Temp. de la columna - 25 °C
25 Temp. de la muestra - 5 °C
Carga de la muestra - 40 µg
Detección - 214 nm

Ejemplo 14: La sinergia de la amilina y la leptina está ausente en sujetos con un IMC alto

- 30 Estudios anteriores habían descrito la sinergia de la amilina/leptina en ratas que pesaban 500-550 gramos. Después de observar una relación inversa entre la eficacia y el IMC, se evaluaron los efectos de la combinación en ratas muy obesas (750 gramos) y en ratas muy obesas que, con restricción de comida, llegaron al intervalo de obesidad moderada (500-550 g) antes del inicio del tratamiento farmacológico.

En este estudio, a un grupo de ratas muy obesas (750 g) se les dio comida a voluntad y se trataron con amilina,

leptina o la combinación de amilina + leptina. Aunque la amilina fue eficaz, no hubo sinergia evidente con la adición de leptina. Un segundo grupo de ratas muy obesas (750 g) se sometió a restricción de calorías hasta el intervalo de 500-550 g, en el que la sinergia fue previamente demostrada. Luego, estos animales comenzaron el tratamiento con amilina/leptina y se les permitió alimentarse a voluntad. La Figura 10 muestra los resultados del estudio. La rápida recuperación del peso fue evidente en las ratas tratadas con monoterapia de leptina y con vehículo. Se logró cierto mantenimiento del peso con la monoterapia de amilina. No se logró ningún otro mantenimiento del peso con la combinación. Estos hallazgos sugieren que la falta de sinergia en los roedores con "alto IMC" no se puede rescatar simplemente con una dieta.

Ejemplo 15: Sinergia de polipéptidos modificados por ingeniería genética con agonistas de amilina

Este estudio muestra que una administración semanal de ABD2-HuSeal (Compuesto 64) es suficiente para la sinergia cuando se administra junto con una administración dos veces por semana de amilina de rata-PEG (Des-Lys1-[Lys26 (mPEG40K)] Amilina de rata (SEQ ID NO: 148), Compuesto 124). La Figura 11 muestra que la combinación del polipéptido modificado por ingeniería genética y la amilina de rata-PEG produjo una mayor pérdida de peso que los resultados observados para cada agente solo. ABD2-HuSeal se administró a 120 nmol/kg y PEG-amilina se administró a 125 nmol/kg a ratas DIO HSD macho de 500 g de peso medio.

Ejemplo 16: Efectos antidiabéticos de polipéptidos modificados por ingeniería genética en ratones con diabetes de tipo 1 no obesos

El fin de este estudio era evaluar los efectos *in vivo* de los polipéptidos modificados por ingeniería genética sobre los criterios de valoración diabético y metabólico en un modelo de STZ de ratón de alta dosis de diabetes mellitus de tipo 1 (T1DM). Se administró a ratones machos C57 BL/6 una sola inyección interperitoneal de STZ a 200 mg/kg para inducir la diabetes de tipo 1. Los compuestos se administraron dos veces a la semana por vía subcutánea durante dos semanas. Los criterios de valoración medidos incluyeron los niveles de HbA1c, los niveles de glucosa, el peso corporal y la ingesta de comida.

La Figura 12 muestra que el Compuesto 2 produjo una disminución relacionada con la dosis de la glucosa en sangre en ratones diabéticos inducidos por STZ. También produjo una disminución relacionada con la dosis en los niveles de hemoglobina A1c, como se muestra en la Figura 13, y redujo el peso corporal y la ingesta de comida acumulada, como se muestra en la Figura 14.

Con el fin de garantizar que los efectos reductores de la glucosa de la terapia no se deban a los efectos de la insulina, se realizó otro estudio para combinar la terapia con leptina con una dosis baja de insulina. Se administró el Compuesto 2 con o sin la adición de una dosis de insulina de 0,05 U/día en un modelo de ratón STZ de alta dosis de T1DM. Se administró a ratones machos C57 BL/6 una sola inyección interperitoneal de STZ a 175 mg/kg para inducir la diabetes de tipo 1. Los compuestos se administraron dos veces a la semana por vía subcutánea a 60 nmol/kg durante dos semanas. Los criterios de valoración medidos incluyeron los niveles de HbA1c, los niveles de glucosa, el peso corporal y la ingesta de comida.

La Figura 15 muestra un efecto reductor de la glucosa potenciado con una dosis baja de insulina en forma aditiva para el Compuesto 2. También redujo los niveles de hemoglobina A1c, como se muestra en la Figura 16, y redujo el peso corporal y la ingesta de comida acumulada, como se muestra en la Figura 17.

VIII. Realizaciones

Realizaciones adicionales de los polipéptidos modificados por ingeniería genética, del procedimiento de uso de los mismos y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento son las siguientes:

Realización 1. Un polipéptido modificado por ingeniería genética que comprende: un polipéptido de dominio de unión a la albúmina (ABD) y un primer dominio hormonal (HD1) peptídico seleccionado de un leptina, un análogo de leptina o un fragmento activo de la misma, en el que dicho ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la secuencia de aminoácidos que comprende:

(i) LA X3 AK X6 X7 AN X10 ELD X14 YGVSDF YKRLI X26 KAKT VEGVEALK X39 X40 IL X43 X44 LP (SEQ ID NO: 300)

en la que independientemente entre sí, X3 se selecciona de E, S, Q y C;

X6 se selecciona entre E, S y C;

X7 se selecciona entre A y S;

X10 se selecciona entre A, S y R;

X14 se selecciona entre A, S y C;

X26 se selecciona entre D y E;

X39 se selecciona entre D y E;

X40 se selecciona entre A y E;

X43 se selecciona entre A y K;

X44 se selecciona entre A, S y E;

5 la leucina de la posición 45 está presente o ausente; y

la prolina de la posición 46 está presente o ausente; e

(ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia definida en (i); con la condición de que X₁₄ se seleccione entre A, S y C.

con la condición de que X₇ no sea L, E o D; o como alternativa,

10 con la condición de que la secuencia de aminoácidos no esté definida por la siguiente secuencia, como se define en la solicitud publicada PCT n.º WO 2009/016043: LAEAK X_a X_b A X_c X_d EL X_e KY GVSD X₅ YK X₈ X₉ I X₁₁ X₁₂ A X₁₄ TVEGV X₂₀ AL X₂₃ X₂₄ X₂₅ ILAALP (SEQ ID NO: 679) en la que, independientemente entre sí,

X_a se selecciona entre V y E;

15 X_b se selecciona entre L, E y D;

X_c se selecciona entre N, L e I;

X_d se selecciona entre R y K;

X_e se selecciona entre D y K; y X₅ se selecciona entre Y y F;

20 X₈ se selecciona entre N, R y S;

X₉ se selecciona entre V, I, L, M, F e Y;

X₁₁ se selecciona entre N, S, E y D;

X₁₂ se selecciona entre R, K y N;

X₁₄ se selecciona entre K y R;

X₂₀ se selecciona entre D, N, Q, E, H, S, R y K;

25 X₂₃ se selecciona entre K, I y T;

X₂₄ se seleccione de A, S, T, G, H, L y D; y

X₂₅ se selecciona entre H, E y D.

Realización 2. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 1, que comprende además un primer enlazador (L1) unido covalentemente a dicho HD1.

30 Realización 3. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 1 o 2, en el que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende dicho ABD como un fracción N-terminal y dicho HD1 como un fracción C-terminal.

Realización 4. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 1 o 2, en el que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende dicho ABD como un fracción C-terminal y dicho HD1 como un fracción N-terminal.

35 Realización 5. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 3, que comprende la estructura: el documento ABD-HD1.

Realización 6. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 3, que comprende la estructura: el documento ABD-L1-HD1.

Realización 7. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 4, que comprende la estructura: el documento HD1-ABD.

40 Realización 8. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la realización 4, que comprende la estructura: el documento HD1-L1-ABD.

Realización 9. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que dicho HD1 es una leptina, un análogo de leptina, un fragmento activo de leptina o un derivado de leptina.

45 Realización 10. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en el que dicho HD1 tiene al menos un 50 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO:

50

32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

Realización 11. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en el que dicho HD1 tiene al menos un 90 % de identidad con una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11 y SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

Realización 12. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que dicho HD1 tiene al menos un 50 % de identidad con una leptina humana.

Realización 13. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 12, en el que dicho HD1 tiene al menos un 90 % de identidad con una leptina humana.

Realización 14. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 13, en el que dicho HD1 tiene al menos un 50 % de identidad con SEQ ID NO: 20.

Realización 15. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 14, en el que dicho HD1 tiene al menos un 90 % de identidad con SEQ ID NO: 20.

Realización 16. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 15, en el que dicho HD1 tiene al menos un 50 % de identidad con la leptina de ornitorrinco.

Realización 17. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 16, en el que dicho HD1 tiene al menos un 50 % de identidad con una leptina de foca.

Realización 18. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 17, en el que dicho HD1 tiene de 1 a 5 modificaciones de aminoácidos seleccionadas independientemente de una cualquiera o una combinación de una inserción, eliminación, adición y sustitución.

Realización 19. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 18, en el que dicho HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

Realización 20. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 19, en el que dicho HD1 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

Realización 21. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:1.

Realización 22. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:2.

realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:26.

Realización 47. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:27.

5 Realización 48. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:28.

Realización 49. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:29.

Realización 50. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:30.

10 Realización 51. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:31.

Realización 52. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:32.

15 Realización 53. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:33.

Realización 54. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 53, en el que dicho ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la secuencia de aminoácidos que comprende:

20 (i) LA X3 AK X6 X7 AN X10 ELD X14 YGVSDF YKRLI X26 KAKT VEGVEALK X39 X40 IL X43 X44 LP (SEQ ID NO: 300)

en la que independientemente entre sí, X3 se selecciona de E, S, Q y C;

X6 se selecciona entre E, S y C;

X7 se selecciona entre A y S;

X10 se selecciona entre A, S y R;

25 X14 se selecciona entre A, S y C;

X26 se selecciona entre D y E;

X39 se selecciona entre D y E;

X40 se selecciona entre A y E;

X43 se selecciona entre A y K;

30 X44 se selecciona entre A, S y E;

la leucina de la posición 45 está presente o ausente; y

la prolina de la posición 46 está presente o ausente.

35 Realización 55. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 54, en el que dicho ABD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende: (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia definida en (i).

Realización 56. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 55, en el que dicho ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la secuencia de aminoácidos que comprende:

40 (i) LA X3 AK X6 X7 AN X10 ELD X14 YGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDA ILAALP (SEQ ID NO: 678) en la que, independientemente entre sí, X3 se selecciona de E, S, Q y C; X6 se selecciona entre E, S y C; X7 se selecciona entre A y S; X10 se selecciona entre A, S y R; X14 se selecciona entre A, S y C; la leucina de la posición 45 está presente o ausente; y la prolina de la posición 46 está presente o ausente; y

45 (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia definida en (i), con la condición de que X₁₄ se seleccione entre A, S y C; con la condición de que X₇ no sea L, E o D;

o como alternativa,

con la condición de que la secuencia de aminoácidos no esté definida por la siguiente secuencia, como se define en la solicitud publicada PCT n.º WO 2009/016043: LAEAK X_a X_b A X_c X_d EL X_e KY GVSD X₅ YK X₈ X₉ I X₁₁ X₁₂ A X₁₄ TVEGV X₂₀ AL X₂₃ X₂₄ X₂₅ ILAALP (SEQ ID NO: 679), en la que,

- 5 independientemente entre sí,
 X_a se selecciona entre V y E;
 X_b se selecciona entre L, E y D;
 X_c se selecciona entre N, L e I;
 X_d se selecciona entre R y K;
 10 X_e se selecciona entre D y K; y X₅ se selecciona entre Y y F;
 X₈ se selecciona entre N, R y S;
 X₉ se selecciona entre V, I, L, M, F e Y;
 X₁₁ se selecciona entre N, S, E y D;
 X₁₂ se selecciona entre R, K y N;
 15 X₁₄ se selecciona entre K y R;
 X₂₀ se selecciona entre D, N, Q, E, H, S, R y K;
 X₂₃ se selecciona entre K, I y T;
 X₂₄ se seleccione de A, S, T, G, H, L y D; y X₂₅ se selecciona entre H, E y D.

20 Realización 57. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 56, en el que dicho ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de la secuencia de aminoácidos que comprende:

- (i) LA X3 AK X6 X7 AN X10 ELD X14 YGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDA ILAALP (SEQ ID NO: 678) en la que, independientemente entre sí, X3 se selecciona de E, S, Q y C; X6 se selecciona entre E, S y C; X7 se selecciona entre A y S; X10 se selecciona entre A, S y R; X14 se selecciona entre A, S y C; la leucina de la
 25 posición 45 está presente o ausente; y

la prolina de la posición 46 está presente o ausente.

Realización 58. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 57, en el que dicho ABD comprende una secuencia de aminoácidos que comprende: (ii) una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 95 % de identidad con la secuencia definida en (i).

30 Realización 59. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X6 es E en el ABD.

Realización 60. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X3 es S en el ABD.

35 Realización 61. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X3 es E en el ABD.

Realización 62. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X7 es A en el ABD.

Realización 63. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X14 es S en el ABD.

40 Realización 64. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X14 es C en el ABD.

Realización 65. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X10 es A en el ABD.

45 Realización 66. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que X10 es S en el ABD.

Realización 67. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que la prolina de la posición 46 está ausente.

Realización 68. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 56 a 58, en el que X26 es D en el ABD.

50 Realización 69. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 56 a 58, en el que X39 es D en el ABD.

Realización 70. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las

realizaciones 56 a 58, en el que X40 es A en el ABD.

Realización 71. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 56 a 58, en el que X43 es A en el ABD.

5 Realización 72. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 56 a 58, en el que X44 es A en el ABD.

Realización 73. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD se une a la albúmina de modo que el valor de k_{dis} de la interacción es, como máximo, de $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$.

10 Realización 74. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD se une a la albúmina de manera que el valor de k_{dis} de la interacción es, como máximo, de $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$.

15 Realización 75. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD se selecciona entre una cualquiera de SEQ ID NO: 301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462, 463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592.

Realización 76. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD se selecciona de una secuencia de aminoácidos seleccionada de una cualquiera de SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 501 y SEQ ID NO: 502.

20 Realización 77. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD comprende además uno o más restos de aminoácidos adicionales posicionados en el extremo N y/o el extremo C de la secuencia definida en (i).

25 Realización 78. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el uno o más restos de aminoácidos adicionales comprenden un resto de serina en el extremo N del ABD.

Realización 79. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el uno o más restos de aminoácidos adicionales comprenden un resto de glicina en el extremo N del ABD.

30 Realización 80. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el uno o más restos de aminoácidos adicionales comprenden un resto de cisteína en el extremo N del ABD.

Realización 81. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el uno o más restos de aminoácidos adicionales comprenden un resto de glicina en el extremo C del ABD.

35 Realización 82. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el uno o más restos de aminoácidos adicionales comprenden un resto de cisteína en el extremo C del ABD.

40 Realización 83. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de una cualquiera de SEQ ID NO: 445-450 y SEQ ID NO: 462-463.

Realización 84. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD comprende más de dos restos de cisteína.

Realización 85. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el ABD comprende no más de un resto de cisteína.

45 Realización 86. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que el HD1 se conjuga con el ABD a través de un grupo tiol de un resto de cisteína en la posición X₁₄ del polipéptido.

50 Realización 87. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 es un péptido de 1 a 30 aminoácidos o menos de 30 aminoácidos.

Realización 88. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las

realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 se selecciona de los 20 aminoácidos naturales.

Realización 89. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 es un aminoácido no natural incorporado por síntesis química, modificación química posterior a la traducción o mediante incorporación *in vivo* mediante la expresión recombinante en una célula hospedadora.

Realización 90. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dichos aminoácidos L1 enlazadores se seleccionan de serina, glicina, alanina, prolina, asparagina, glutamina, glutamato, aspartato y lisina.

Realización 91. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una mayoría de aminoácidos que no están impedidos estéricamente.

Realización 92. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende uno o más de los siguientes: un enlazador ácido, un enlazador básico y un motivo estructural.

Realización 93. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende poliglicina, polialaninas, poli(Gly-Ala) o poli(Gly-Ser).

Realización 94. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una poliglicina de (Gly)₃, (Gly)₄ (SEQ ID NO: 116) o (Gly)₅ (SEQ ID NO: 117).

Realización 95. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende (Gly)₃Lys(Gly)₄ (SEQ ID NO: 118); (Gly)₃AsnGlySer(Gly)₂ (SEQ ID NO: 119); (Gly)₃Cys(Gly)₄ (SEQ ID NO: 120); y GlyProAsnGlyGly (SEQ ID NO: 121).

Realización 96. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una combinación de Gly y Ala.

Realización 97. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una combinación de Gly y Ser.

Realización 98. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una combinación de Gly y Glu.

Realización 99. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una combinación de Gly y Lys.

Realización 100. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: [Gly-Ser]_n (SEQ ID NO: 122), [Gly-Gly-Ser]_n (SEQ ID NO: 123), [Gly-Gly-Gly-Ser]_n (SEQ ID NO: 124) y [Gly-Gly-Gly-Gly-Ser]_n (SEQ ID NO: 125); en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

Realización 101. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: [Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 126); [Gly-Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 127); [Gly-Gly-Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 128); [Gly-Gly-Gly-Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 129), [Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 130); [Gly-Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 131); [Gly-Gly-Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 132); [Gly-Gly-Gly-Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 133) en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

Realización 102. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: [Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 126); [Gly-Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 127); [Gly-Gly-Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 128); [Gly-Gly-Gly-Gly-Glu]_n (SEQ ID NO: 129), [Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 130); [Gly-Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 131); [Gly-Gly-Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 132); [Gly-Gly-Gly-Gly-Asp]_n (SEQ ID NO: 133) en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

Realización 103. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: [Gly-Lys]_n (SEQ ID NO: 134); [Gly-Gly-Lys]_n (SEQ ID NO: 135); [Gly-Gly-Gly-Lys]_n (SEQ ID NO: 136); [Gly-Gly-Gly-Gly-Lys]_n (SEQ ID NO: 137), [Gly-Arg]_n (SEQ ID NO: 138); [Gly-Gly-Arg]_n (SEQ ID NO: 139); [Gly-Gly-Gly-Arg]_n (SEQ ID NO: 140); [Gly-Gly-Gly-Gly-Arg]_n (SEQ ID NO: 141) en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

- Realización 104. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]_n (SEQ ID NO: 142) en la que n es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.
- 5 Realización 105. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia seleccionada del grupo que consiste en: [Gly-Gly-Glu]₆ (SEQ ID NO: 153) [Gly-Gly-Lys]₆ (SEQ ID NO: 154). [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]₃ (SEQ ID NO: 155), [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]₄ (SEQ ID NO: 156) o [Glu-Ala-Ala-Ala-Lys]₅ (SEQ ID NO: 157).
- Realización 106. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende un dipéptido TG N-terminal.
- 10 Realización 107. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende un dipéptido AS C-terminal.
- Realización 108. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende un dipéptido TG N-terminal y un dipéptido AS C-terminal.
- 15 Realización 109. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho enlazador L1 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo que consiste en TG-(GGGS), (SEQ ID NO: 215), TG-(GGGS)₂ (SEQ ID NO: 216), TG-(GGGS)₃ (SEQ ID NO: 217), TG-(GGGS)₄ (SEQ ID NO: 218), TG-(GGGS)₅ (SEQ ID NO: 219), (GGGS)₁-AS (SEQ ID NO: 220), (GGGS)₂-AS (SEQ ID NO: 221), (GGGS)₃-AS (SEQ ID NO: 222), (GGGS)₄-AS (SEQ ID NO: 223), (GGGS)₅-AS (SEQ ID NO: 224), TG-(GGGS)₁-AS (SEQ ID NO: 225), TG-(GGGS)₂-AS (SEQ ID NO: 226), TG-(GGGS)₃-AS (SEQ ID NO: 227), TG-(GGGS)₄-AS (SEQ ID NO: 228) y TG-(GGGS)₅-AS (SEQ ID NO: 229).
- 20 Realización 110. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho dipéptido TG y/o dicho dipéptido AS están ausentes o están reemplazados por un par de aminoácidos seleccionados de T, A, S y G.
- 25 Realización 111. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho polipéptido comprende además uno o más enlazadores adicionales.
- Realización 112. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que dicho polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 594 a 647, 657 a 661 y 681.
- 30 Realización 113. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 594.
- Realización 114. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 595.
- 35 Realización 115. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 596.
- Realización 116. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 597.
- 40 Realización 117. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 598.
- Realización 118. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 599.
- 45 Realización 119. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 600.
- 50 Realización 120. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 601.

- Realización 173. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 654.
- 5 Realización 174. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 655.
- Realización 175. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 656.
- 10 Realización 176. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 657.
- Realización 177. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 658.
- 15 Realización 178. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 659.
- Realización 179. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 660.
- 20 Realización 180. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 661.
- Realización 183. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 112, en las que dicho polipéptido modificado por ingeniería genética comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO: 681.
- 25 Realización 184. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 183, que tiene afinidad por la albúmina sérica con una constante de disociación inferior a aproximadamente 10^{-6} mol/l.
- 30 Realización 185. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 184, que tiene afinidad por la albúmina sérica con una constante de disociación inferior a aproximadamente 10^{-9} mol/l.
- Realización 186. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 185, que tiene afinidad por la albúmina sérica con una constante de disociación inferior a aproximadamente 10^{-12} mol/l.
- 35 Realización 187. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 186, en el que el polipéptido tiene una duración de la acción de al menos 1 día.
- Realización 188. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 187, en el que el polipéptido tiene una duración de la acción de al menos 3 días.
- 40 Realización 189. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 188, en el que el polipéptido tiene una duración de la acción de al menos 5 días.
- Realización 190. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 189, en el que el polipéptido tiene una duración de la acción de al menos 5 días en un sujeto humano.
- 45 Realización 191. Un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, que comprende administrar un polipéptido modificado mediante ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 190 a un sujeto que lo necesite en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o dicho trastorno.
- 50 Realización 192. El procedimiento de acuerdo con la realización 191, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es una enfermedad o un trastorno que puede ser lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado

graso, diabetes (incluyendo la de tipo I y II), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome metabólico X y la enfermedad de Huntington.

5 Realización 193. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 191 o la realización 192, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso o diabetes.

Realización 194. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 191 a 193, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

Realización 195. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 191 a 193, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es obesidad.

10 Realización 196. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 191 a 193, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es lipodistrofia o deficiencia de la leptina.

Realización 197. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 190 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Realización 198. La composición farmacéutica de acuerdo con la realización 197, en la que dicha composición farmacéutica es una composición farmacéutica inyectable.

Realización 199. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 197 a 198, en la que dicha composición farmacéutica es una composición farmacéutica de liberación sostenida o de larga duración.

20 Realización 200. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 197 a 199, en la que dicha composición farmacéutica es una composición farmacéutica de una vez al día.

Realización 201. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 197 a 199, en la que dicha composición farmacéutica es una composición farmacéutica de una vez a la semana.

25 Realización 202. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las realizaciones 197 a 201 para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto.

30 Realización 203. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 197 a 202 en la que la enfermedad o el trastorno es lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso, diabetes (incluyendo la de tipo I y II), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome metabólico X y la enfermedad de Huntington.

Realización 204. La composición farmacéutica de la realización 202 o la realización 203, en la que dicha enfermedad o dicho trastorno es lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso o diabetes.

35 Realización 205. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 202 a 204, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es diabetes de tipo I o diabetes de tipo II.

Realización 206. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 202 a 204, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es obesidad.

Realización 207. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 202 a 204, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es lipodistrofia o deficiencia de la leptina.

40 Realización 208. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 18, en el que dicho HD1 se selecciona del grupo que consiste en:

45 (a) la secuencia de aminoácidos 1-146 de una leptina seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, 50 SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676 y SEQ ID NO: 677; en las que un aminoácido diferente está sustituido en una o más de las siguientes posiciones y conserva la misma numeración (incluso en ausencia de un resto glutaminilo en la posición 28): 4, 32, 33, 35, 50, 64, 68, 71, 74,

77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 118, 136, 138, 142 y 145;

(b) la secuencia de aminoácidos de la subparte (a) en la que el resto glutaminilo de la posición 28 está ausente;

(c) la secuencia de aminoácidos de las subpartes (a) o (b) en la que se añade un resto metionilo en el extremo N;

(d) una leptina que consiste en un fragmento de la secuencia de aminoácidos de (a), (b) o (c) seleccionados del grupo que consiste en:

(i) aminoácidos 98-146;

(ii) aminoácidos 1-32;

(iii) aminoácidos 40-116;

(iv) aminoácidos 1-99 y 112-146;

(v) aminoácidos 1-99 y 112-146, en el que uno o más de los aminoácidos 100-111 está/n colocado/s entre los aminoácidos 99 y 112;

(vi) la secuencia de aminoácidos de la subparte (i) en la que uno o más de los aminoácidos 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 118, 136, 138, 142 y 145 está sustituido con otro aminoácido;

(vii) la secuencia de aminoácidos de la subparte (ii) en la que uno o más de los aminoácidos 4, 8 y 32 está sustituido con otro aminoácido;

(viii) la secuencia de aminoácidos de la subparte (iii) en la que uno o más de los aminoácidos 50, 53, 60, 64, 66, 67, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111 y 112 está/n sustituido/s con otro aminoácido;

(ix) la secuencia de aminoácidos de la subparte (iv) en la que uno o más de los aminoácidos 4, 8, 32, 33, 35, 48, 50, 53, 60, 64, 66, 67, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 112, 118, 136, 138, 142 y 145 está/n sustituido/s con otro aminoácido; y

(x) la secuencia de aminoácidos de la subparte (v) en la que uno o más de los aminoácidos 4, 32, 33, 35, 50, 64, 68, 71, 74, 77, 78, 89, 97, 100, 102, 105, 106, 107, 108, 111, 118, 136, 138, 142 y 145 está/n sustituido/s con otro aminoácido;

(xi) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las subpartes (i)-(x), en las que se ha añadido una metionina en el extremo N;

(e) la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las subpartes (a) a (d), en las que dicha secuencia de aminoácidos está unida a una fracción química;

(f) la secuencia de aminoácidos de la subparte (e), en la que dicha fracción química es un fracción polimérica hidrosoluble;

(g) la secuencia de aminoácidos de la subparte (f), en la que dicha fracción polimérica hidrosoluble se selecciona del grupo que consiste en: polietilenglicol, copolímero de etilenglicol/propilenglicol, una carboximetilcelulosa, un dextrano, un alcohol polivinílico, una polivinilpirrolidona, un poli-1,3-dioxolano, un poli-1,3,6-trioxano, un copolímero de etileno/anhídrido maleico, un homopolímero de poliaminoácido, un copolímero de poliaminoácido aleatorio, una albúmina, una proteína Fc, un poli(n-vinil-pirrolidona)polietilenglicol, un homopolímero de propilenglicol, un copolímero de óxido de polipropileno/óxido de etileno, un poliol polioxietilado, un alcohol polivinílico, un propionaldehído de polietilenglicol, un succinato, un estireno, un almidón de hidroxietilo y;

(h) la secuencia de aminoácidos de la subparte (g) en la que dicha fracción polimérica hidrosoluble es un polietilenglicol; e

(i) la secuencia de aminoácidos de la subparte (g), en la que dicho polímero hidrosoluble es un poliaminoácido seleccionado del grupo que consiste en: una albúmina, un anticuerpo, una proteína Fc y un fracción de polilisina.

Realización 209. El polipéptido modificado mediante ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 18 y 208, en el que dicho HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680; en el que se han realizado una o más sustituciones de aminoácidos.

Realización 210. El polipéptido modificado mediante ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 18 y 209, en el que dicho HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33,

Realización 239. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:668.

Realización 240. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:669.

5 Realización 241. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:670.

Realización 242. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:671.

10 Realización 243. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:672.

Realización 244. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:673.

Realización 245. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:674.

15 Realización 246. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:675.

Realización 247. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:676.

20 Realización 248. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:677.

Realización 249. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 20, en el que dicho HD1 es SEQ ID NO:680.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AMYLIN PHARMACEUTICALS, INC.

25 <120> POLIPÉPTIDOS MODIFICADOS POR INGENIERÍA GENÉTICA QUE TIENEN UNA DURACIÓN POTENCIADA DE LA ACCIÓN Y UNA INMUNOGENICIDAD REDUCIDA

<130> 1320WO1

<140>

<141>

30 <150> 61/540.422

<151> 28/09/2011

<150> 61/506.001

<151> 08/07/2011

<160> 817

35 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 146

<212> PRT

<213> *Mus* sp.

40 <220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Puede estar presente o no

<400> 1

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 2

<211> 147

<212> PRT

<213> *Mus* sp.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Puede estar presente o no

<400> 2

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 3

<211> 146

<212> PRT

<213> *Sus* sp.

<400> 3

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Trp Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Ser Asp Ile Ser His Met Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Val
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Ser Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Pro Leu Pro Gln Ala Arg Ala Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 4

<211> 147

<212> PRT

<213> *Sus* sp.

5

<400> 4

Met Val Pro Ile Trp Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Ser Asp Ile Ser His Met Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

ES 2 732 475 T3

Val Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Leu Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Ser Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Pro Leu Pro Gln Ala Arg Ala Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 5

<211> 146

<212> PRT

<213> Bos sp.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Puede estar presente o no

<400> 5

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Cys Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Leu
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Arg Asn Val Val Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Ala Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Pro Leu Pro Gln Val Arg Ala Leu Glu Ser Leu Glu Ser Leu Gly Val
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 6

<211> 147

<212> PRT

<213> *Bos* sp.

<220>

<221> MOD_RES

<222> (29)..(29)

<223> Puede estar presente o no

<400> 6

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Cys Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Leu Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Leu Pro Ser Arg Asn Val Val Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Ala Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Pro Leu Pro Gln Val Arg Ala Leu Glu Ser Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Val Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Leu Ser

130

135

140

Pro Gly Cys
145

<210> 7
<211> 167
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7

ES 2 732 475 T3

```

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

Phe Tyr Val Gln Ala Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
20          25          30

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
35          40          45

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
50          55          60

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
65          70          75          80

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
85          90          95

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
100         105         110

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
115        120        125

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
130        135        140

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
145        150        155        160

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
165

```

<210> 8
 <211> 146
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Thr o Ala

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(28)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 8

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Xaa Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 9
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<220>
<221> MOD_RES
<222> (28)..(28)
<223> Thr o Ala

10

<220>
<221> MOD_RES
<222> (29)..(29)
<223> Puede estar presente o no
<400> 9

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Xaa Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 10
<211> 146
<212> PRT
<213> *Macaca mulatta*

5

<400> 10
Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Ser Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Val
35 40 45

ES 2 732 475 T3

Leu Thr Leu Ser Gln Met Asp Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Ile Asn Leu Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

His Leu Pro Leu Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly Asp
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 11
<211> 147
<212> PRT
<213> *Macaca mulatta*

5

<400> 11

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Ser Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Val Leu Thr Leu Ser Gln Met Asp Gln Thr Leu Ala Ile Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Ile Asn Leu Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Leu Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Asp Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 12
<211> 146
<212> PRT
<213> *Rattus* sp.
<400> 12

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile His Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ala
20 25 30

Arg Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala His Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Ser Leu Pro Gln Thr Arg Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Glu Cys
145

<210> 13

<211> 147

<212> PRT

<213> *Rattus* sp.

<400> 13

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile His Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ala Arg Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala His Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Arg Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 14

<211> 145

<212> PRT

<213> *Ornithorhynchus anatinus*

<400> 14

ES 2 732 475 T3

Ile Ser Ile Glu Lys Ile Gln Ala Asp Thr Lys Thr Leu Thr Lys Thr
1 5 10 15

Ile Ile Thr Arg Ile Ile Gln Leu Ser Thr Gln Asn Gly Val Ser Thr
20 25 30

Asp Gln Arg Val Ser Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Asn Gln Gln Phe
35 40 45

Gln Asn Leu Ala Asp Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Ser Ser Leu Pro Met Pro Asp Arg Thr Gln Ile Ser Asn Asp Leu

65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Ser Leu Phe Ala Leu Leu Ala Thr Leu Lys Asn Cys
85 90 95

Pro Phe Thr Arg Ser Asp Gly Leu Asp Thr Met Glu Ile Trp Gly Gly
100 105 110

Ile Val Glu Glu Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Thr Leu Asp Arg
115 120 125

Leu Arg Lys Ser Leu Lys Asn Ile Glu Lys Gln Leu Asp His Ile Gln
130 135 140

Gly
145

<210> 15

<211> 166

<212> PRT

5 <213> *Ornithorhynchus anatinus*

<400> 15

ES 2 732 475 T3

Met Arg Cys Ile Leu Leu Tyr Gly Phe Leu Cys Val Trp Gln His Leu
1 5 10 15

Tyr Tyr Ser His Pro Ile Ser Ile Glu Lys Ile Gln Ala Asp Thr Lys
20 25 30

Thr Leu Thr Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Ile Gln Leu Ser Thr Gln
35 40 45

Asn Gly Val Ser Thr Asp Gln Arg Val Ser Gly Leu Asp Phe Ile Pro
50 55 60

Gly Asn Gln Gln Phe Gln Asn Leu Ala Asp Met Asp Gln Thr Leu Ala
65 70 75 80

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Ser Ser Leu Pro Met Pro Asp Arg Thr Gln
85 90 95

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Ser Leu Phe Ala Leu Leu Ala
100 105 110

Thr Leu Lys Asn Cys Pro Phe Thr Arg Ser Asp Gly Leu Asp Thr Met
115 120 125

Glu Ile Trp Gly Gly Ile Val Glu Glu Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val
130 135 140

Val Thr Leu Asp Arg Leu Arg Lys Ser Leu Lys Asn Ile Glu Lys Gln
145 150 155 160

Leu Asp His Ile Gln Gly
165

<210> 16

<211> 146

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 17
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 17
Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr

ES 2 732 475 T3

1	5	10	15
Ile Val Thr Arg	Ile Asn Asp	Ile Ser His Ala Gln Ser	Val Ser Ser
20	25	30	
Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile			
35	40	45	
Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile			
50	55	60	
Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu			
65	70	75	80
Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys			
85	90	95	
His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly			
100	105	110	
Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg			
115	120	125	
Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro			
130	135	140	
Gly Cys			
145			

<210> 18
 <211> 145
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 18

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu
35 40 45

Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu
50 55 60

Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80

Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys His
85 90 95

Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly Val
100 105 110

Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125

Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly
130 135 140

Cys
145

<210> 19
<211> 145
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 19

ES 2 732 475 T3

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Ala Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu
35 40 45

Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu
50 55 60

Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80

Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys His
85 90 95

Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly Val
100 105 110

Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125

Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly
130 135 140

Cys
145

<210> 20
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 20

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 21
<211> 147
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 21

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Ala Gln Ser Val Ser
20 25 30

ES 2 732 475 T3

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 22
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 22
Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

ES 2 732 475 T3

His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 23
<211> 146
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 23
Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Ala Ser Val Ser Ser
20 25 30

Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 24
<211> 145

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Descripción de desconocido: Polipéptido de leptina de foca

5

<400> 24

Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile
1 5 10 15

Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val Cys Ser Arg
20 25 30

Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln Ser Val Arg
35 40 45

Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile Leu
50 55 60

Thr Ser Leu Gln Ser Arg Ser Val Val Gln Ile Ala Asn Asp Leu Ala
65 70 75 80

Asn Leu Arg Ala Leu Leu Arg Leu Leu Ala Ser Ala Lys Ser Cys Pro
85 90 95

Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn Val
100 105 110

Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125

Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro Gly
130 135 140

Cys
145

<210> 25

<211> 145

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 25

ES 2 732 475 T3

Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile
1 5 10 15

Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val Cys Ser Arg
20 25 30

Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln Ser Val Arg
35 40 45

Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile Leu
50 55 60

Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80

Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys Pro
85 90 95

Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn Val
100 105 110

Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125

Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro Gly
130 135 140

Cys
145

<210> 26

<211> 145

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 26

ES 2 732 475 T3

Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile
1 5 10 15

Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val Ser Ser Arg
20 25 30

Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln Ser Val Arg
35 40 45

Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile Leu
50 55 60

Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80

Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys Pro
85 90 95

Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn Val
100 105 110

Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125

Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro Gly
130 135 140

Cys
145

<210> 27

<211> 146

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Descripción de desconocido: Polipéptido de leptina de foca

<400> 27

ES 2 732 475 T3

```

Met Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1           5           10           15

Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val Cys Ser
20           25           30

Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln Ser Val
35           40           45

Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile
50           55           60

Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Ser Val Val Gln Ile Ala Asn Asp Leu
65           70           75           80

Ala Asn Leu Arg Ala Leu Leu Arg Leu Leu Ala Ser Ala Lys Ser Cys
85           90           95

Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn
100          105          110

Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115          120          125

Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro
130          135          140

Gly Cys
145

```

<210> 28

<211> 146

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 28

ES 2 732 475 T3

Met Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val Cys Ser
20 25 30

Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln Ser Val
35 40 45

Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn
100 105 110

Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 29

<211> 146

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 29

Met Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val Ser Ser
20 25 30

Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln Ser Val
35 40 45

Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn
100 105 110

Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro
130 135 140

Gly Cys
145

<210> 30

<211> 374

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 30

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

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

ES 2 732 475 T3

20										25					30															
Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser															
		35					40					45																		
His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu															
	50					55					60																			
Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr															
65					70					75					80															
Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn															
				85					90					95																
Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro															
			100					105					110																	
Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln															
		115					120					125																		
Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val															
	130					135					140																			
Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val															
145					150					155					160															
Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro															
				165					170					175																
Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr															
			180					185					190																	
Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val															
		195					200					205																		
Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu															
	210					215					220																			
Ser	Pro	Gly	Lys	Val	Pro	Ile	Gln	Lys	Val	Gln	Asp	Asp	Thr	Lys	Thr															
225					230					235					240															
Leu	Ile	Lys	Thr	Ile	Val	Thr	Arg	Ile	Asn	Asp	Ile	Ser	His	Thr	Gln															
				245					250					255																
Ser	Val	Ser	Ser	Lys	Gln	Lys	Val	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Ile	Pro	Gly															
			260					265					270																	

Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val
275 280 285

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
290 295 300

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
305 310 315 320

Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp
325 330 335

Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val
340 345 350

Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu
355 360 365

Asp Leu Ser Pro Gly Cys
370

<210> 31

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 31

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly

100           105           110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115           120           125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130           135           140

Pro Gly Cys
145

```

<210> 32
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (78)..(78)
 <223> Cys-PEG20K

<400> 32

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Cys Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 33

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 33

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys
145

<210> 34

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 34

His His His His His His
1 5

10 <210> 35

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 35

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys
1 5

<210> 36

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

 <220>
 5 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 36

Met Gly Ser Ser
1

 <210> 37
 <211> 27
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 37

Met Gly Ser Ser His His His His His His Leu Gln Ser Ser Gly Val
1 5 10 15

Asp Leu Gly Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly
20 25

 15
 <210> 38
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 38

Gly Ser Ser Leu
1

 <210> 39
 25 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

 35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

 40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

 45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 39
 Leu Ala Xaa Ala Lys Glu Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30
 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

30

<210> 40
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

45

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

<222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

 <400> 40
 Leu Ala Ser Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15

 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

 <210> 41
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 41

Leu	Ala	Glu	Ala	Lys	Xaa	Xaa	Ala	Asn	Xaa	Glu	Leu	Asp	Xaa	Tyr	Gly
1				5					10					15	

Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Xaa	Lys	Ala	Lys	Thr	Val	Glu
			20					25					30		

Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Xaa	Xaa	Ile	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Pro
		35				40						45	

30

<210> 42
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

45

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

 <400> 42
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Ala Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15

 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

 <210> 43
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 43
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30
 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

35

<210> 44
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

45

<220>
 <221> MOD_RES

<222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

45 <400> 44
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30
 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

50 <210> 45
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

60 <220>
 <221> MOD_RES

<222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

 <400> 45
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Ala Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15

 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

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

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

40

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 46

Leu	Ala	Xaa	Ala	Lys	Xaa	Xaa	Ala	Asn	Ser	Glu	Leu	Asp	Xaa	Tyr	Gly
1				5					10				15		

Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Xaa	Lys	Ala	Lys	Thr	Val	Glu
			20					25					30		

Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Xaa	Xaa	Ile	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Pro
	35					40						45	

<210> 47
 <211> 45
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

10 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

15 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

20 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(45)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 47

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu
35 40 45

- 5
<210> 48
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10
<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
- 15
<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Glu, Ser, Gln o Cys
- 20
<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Glu, Ser o Cys
- 25
<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ala o Ser
- 30
<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Ser o Arg
- 35
<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Ser, Cys o Lys
- 40
<220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Asp o Glu
- 45
<220>
<221> MOD_RES
<222> (40)..(40)
<223> Ala o Glu
- 50
<220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Ala o Lys
- 55
<220>
<221> MOD_RES
<222> (44)..(44)
<223> Ala, Ser o Glu
- 60
<220>
<221> MOD_RES
<222> (45)..(46)
<223> Puede estar presente o no

ES 2 732 475 T3

```

<400> 48
  Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
    1           5           10           15

    Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
          20           25           30

    Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
      35           40           45

```

```

5  <210> 49
    <211> 46
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

10  <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (3)..(3)
    <223> Glu, Ser, Gln o Cys

    <220>
    <221> MOD_RES
15  <222> (6)..(6)
    <223> Glu, Ser o Cys

    <220>
    <221> MOD_RES
20  <222> (7)..(7)
    <223> Ala o Ser

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (10)..(10)
    <223> Ala, Ser o Arg

25  <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (14)..(14)
    <223> Ala, Ser, Cys o Lys

    <220>
30  <221> MOD_RES
    <222> (26)..(26)
    <223> Asp o Glu

    <220>
    <221> MOD_RES
35  <222> (40)..(40)
    <223> Ala o Glu

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (43)..(43)
40  <223> Ala o Lys

    <220>
    <221> MOD_RES
    <222> (44)..(44)
    <223> Ala, Ser o Glu

45  <220>
    <221> MOD_RES

```

<222> (45)..(46)

<223> Puede estar presente o no

<400> 49

Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
35 40 45

- 5 <210> 50
<211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Glu, Ser, Gln o Cys
- 15 <220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Glu, Ser o Cys
- 20 <220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Ala o Ser
- 25 <220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Ala, Ser o Arg
- 30 <220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ala, Ser, Cys o Lys
- <220>
<221> MOD_RES
<222> (26)..(26)
<223> Asp o Glu
- 35 <220>
<221> MOD_RES
<222> (39)..(39)
<223> Asp o Glu
- 40 <220>
<221> MOD_RES
<222> (43)..(43)
<223> Ala o Lys
- 45 <220>
<221> MOD_RES
<222> (44)..(44)
<223> Ala, Ser o Glu

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

5 <400> 50

Leu	Ala	Xaa	Ala	Lys	Xaa	Xaa	Ala	Asn	Xaa	Glu	Leu	Asp	Xaa	Tyr	Gly
1				5					10					15	

Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Xaa	Lys	Ala	Lys	Thr	Val	Glu
			20					25					30		

Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Xaa	Ala	Ile	Leu	Xaa	Xaa	Leu	Pro
		35					40					45	

<210> 51
 <211> 46
 <212> PRT
 10 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys

<220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser

25 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

45 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (44)..(44)

<223> Ala, Ser o Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 5 <223> Puede estar presente o no
 <400> 51
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30
 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Ala Xaa Leu Pro
 35 40 45
 <210> 52
 <211> 46
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <220>
 15 <221> MOD_RES
 <222> (3)..(3)
 <223> Glu, Ser, Gln o Cys
 <220>
 20 <221> MOD_RES
 <222> (6)..(6)
 <223> Glu, Ser o Cys
 <220>
 25 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 <223> Ala o Ser
 <220>
 30 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys
 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu
 <220>
 40 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu
 <220>
 45 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu
 <220>

<221> MOD_RES
 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

5 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

<400> 52
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15

 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Ala Leu Pro
 35 40 45

10 <210> 53
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 53
 Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15

 Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
 20 25 30

 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

20 <210> 54
 <400> 54
 000

<210> 55
 <400> 55
 000

25 <210> 56
 <400> 56
 000

<210> 57
 <400> 57
 000

30 <210> 58
 <400> 58
 000

<210> 59
 <400> 59
 35 000

<210> 60

ES 2 732 475 T3

	<400> 60 000
5	<210> 61 <400> 61 000
	<210> 62 <400> 62 000
10	<210> 63 <400> 63 000
	<210> 64 <400> 64 000
15	<210> 65 <400> 65 000
20	<210> 66 <400> 66 000
	<210> 67 <400> 67 000
25	<210> 68 <400> 68 000
	<210> 69 <400> 69 000
30	<210> 70 <400> 70 000
35	<210> 71 <400> 71 000
	<210> 72 <400> 72 000
40	<210> 73 <400> 73 000
	<210> 74 <400> 74 000
45	<210> 75 <400> 75 000
50	<210> 76 <400> 76 000
	<210> 77 <400> 77

	000
	<210> 78
	<400> 78
	000
5	<210> 79
	<400> 79
	000
	<210> 80
10	<400> 80
	000
	<210> 81
	<400> 81
	000
15	<210> 82
	<400> 82
	000
	<210> 83
	<400> 83
	000
20	<210> 84
	<400> 84
	000
	<210> 85
25	<400> 85
	000
	<210> 86
	<400> 86
	000
30	<210> 87
	<400> 87
	000
	<210> 88
	<400> 88
	000
35	<210> 89
	<400> 89
	000
	<210> 90
40	<400> 90
	000
	<210> 91
	<400> 91
	000
45	<210> 92
	<400> 92
	000
	<210> 93
	<400> 93
	000
50	<210> 94
	<400> 94
	000

ES 2 732 475 T3

	<210> 95 <400> 95 000
5	<210> 96 <400> 96 000
	<210> 97 <400> 97 000
10	<210> 98 <400> 98 000
15	<210> 99 <400> 99 000
	<210> 100 <400> 100 000
20	<210> 101 <400> 101 000
	<210> 102 <400> 102 000
25	<210> 103 <400> 103 000
30	<210> 104 <400> 104 000
	<210> 105 <400> 105 000
35	<210> 106 <400> 106 000
	<210> 107 <400> 107 000
40	<210> 108 <211> 37 <212> PRT <213> <i>Rattus</i> sp. <400> 108

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 109

<211> 37

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 110

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 110

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 111

<211> 32

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

Cys Gly Asn Leu Ser Thr Cys Met Leu Gly Thr Tyr Thr Gln Asp Phe
1 5 10 15

Asn Lys Phe His Thr Phe Pro Gln Thr Ala Ile Gly Val Gly Ala Pro
20 25 30

<210> 112

<211> 32
<212> PRT
<213> *Oncorhynchus* sp.

<400> 112
Cys Ser Asn Leu Ser Thr Cys Val Leu Gly Lys Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Lys Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Gly Thr Pro
20 25 30

<210> 113
<211> 32
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 113
Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Leu Gly Arg Leu Ser Gln Glu Leu
1 5 10 15

His Arg Leu Gln Thr Tyr Pro Arg Thr Asn Thr Gly Ser Asn Thr Tyr
20 25 30

<210> 114
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 114
Gly Val Ser Asp Tyr Tyr Lys Asn Leu Ile Asn Lys Ala Lys Thr Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Ala Leu Thr Leu His Ile
20 25

<210> 115
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 115
Gly Val Ser Asp Tyr Tyr Lys Asn Leu Ile Asn Lys Ala Lys Thr Val
1 5 10 15

Glu Gly Val Glu Ala Leu Ile Ser Glu Ile
20 25

<210> 116
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 116

Gly Gly Gly Gly
 1

5 <210> 117
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

10 <400> 117

Gly Gly Gly Gly Gly
 1 5

15 <210> 118
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 118

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly
 1 5

20 <210> 119
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 119

Gly Gly Gly Asn Gly Ser Gly Gly
 1 5

30 <210> 120
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

35 <400> 120

Gly Gly Gly Cys Gly Gly Gly Gly
 1 5

40 <210> 121
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 121

Gly Pro Asn Gly Gly
 1 5

<210> 122
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 10 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Ser"
 <400> 122

Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Ser
 20

<210> 123
 <211> 30
 15 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 20 <221> misc_feature
 <222> (1)..(30)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Ser"
 <400> 123

Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly Ser
 20 25 30

25 <210> 124
 <211> 40
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 30 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(40)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Ser"

35 <400> 124

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
20 25 30

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
35 40

<210> 125

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(50)

<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Gly Ser"

<400> 125

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser
50

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(20)

<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Glu"

<400> 126

Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu Gly Glu
1 5 10 15

Gly Glu Gly Glu
20

<210> 127

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

5 <221> misc_feature

<222> (1)..(30)

<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Glu"

<400> 127

Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly
1				5				10						15	

	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Glu	
			20					25						30	

10 <210> 128

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(40)

<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Glu"

20 <400> 128

Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu
1				5				10						15	

	Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu
			20					25					30			

	Gly	Gly	Gly	Glu	Gly	Gly	Gly	Glu								
			35					40								

<210> 129

<211> 50

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> misc_feature

30 <222> (1)..(50)

<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Gly Glu"

<400> 129

Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly Gly Glu Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Glu
50

<210> 130
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Asp"

<400> 130

Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp Gly Asp
1 5 10 15

Gly Asp Gly Asp
20

<210> 131
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(30)
<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Asp"

<400> 131

Gly Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Asp Gly
1 5 10 15

Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Asp Gly Gly Asp
20 25 30

<210> 132
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(40)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Asp"

<400> 132
 Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp
 20 25 30

Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Asp
 35 40

5

<210> 133
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Gly Asp"

15

<400> 133
 Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly
 20 25 30

Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly Gly Asp Gly Gly Gly
 35 40 45

Gly Asp
 50

<210> 134
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(20)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Lys"

25

<400> 134
 Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys Gly Lys
 1 5 10 15

Gly Lys Gly Lys
 20

```

<210> 135
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5  <220>
    <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

    <220>
    <221> misc_feature
    <222> (1)..(30)
10 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Lys"

    <400> 135
        Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly
        1          5          10         15

        Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys
        20         25         30

    <210> 136
    <211> 40
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

    <220>
    <221> misc_feature
    <222> (1)..(40)
20 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Lys"

    <400> 136
        Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys
        1          5          10         15

        Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys
        20         25         30

        Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Lys
        35         40

25 <210> 137
    <211> 50
    <212> PRT
    <213> Secuencia artificial

    <220>
    <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

    <220>
    <221> misc_feature
    <222> (1)..(50)
30 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Gly Lys"

    <400> 137

```

Gly Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Lys Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Lys Gly Gly
20 25 30

Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly Gly Lys Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Lys
50

<210> 138
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(20)
<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Arg"

<400> 138
Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg
1 5 10 15

Gly Arg Gly Arg
20

<210> 139
<211> 30
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
<221> misc_feature
<222> (1)..(30)
<223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Arg"

<400> 139
Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly
1 5 10 15

Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Arg Gly Gly Arg
20 25 30

<210> 140
<211> 40
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> misc_feature
 <222> (1)..(40)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Arg"

<400> 140
 Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg
 1 5 10 15

 Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg
 20 25 30

 Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Arg
 35 40

<210> 141
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Gly Gly Gly Gly Arg"

<400> 141
 Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Arg Gly
 1 5 10 15

 Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly
 20 25 30

 Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly Gly Arg Gly Gly Gly
 35 40 45

 Gly Arg
 50

<210> 142
 <211> 50
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(50)
 <223> Esta región puede englobar 1-10 repeticiones de "Glu Ala Ala Ala Lys"

<400> 142

ES 2 732 475 T3

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala
20 25 30

Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala
35 40 45

Ala Lys
50

<210> 143

<211> 146

<212> PRT

<213> *Mus* sp.

5

<400> 143

Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15

Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ala
20 25 30

Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Val
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser Pro
130 135 140

Glu Cys
145

<210> 144

<211> 145

<212> PRT

<213> *Mus* sp.

10

ES 2 732 475 T3

<400> 144
Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr
1 5 10 15
Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Ser Val Ser Ala Lys
20 25 30
Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu
35 40 45
Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Val Leu
50 55 60
Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80
Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys Ser
85 90 95
Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp Gly Val
100 105 110
Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125
Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser Pro Glu
130 135 140
Cys
145
5 <210> 145
<211> 147
<212> PRT
<213> *Mus* sp.
<400> 145

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ala Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Val Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 146

<211> 146

<212> PRT

<213> *Mus* sp.

<400> 146

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Ser Val Ser Ala
20 25 30

Lys Gln Arg Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile
35 40 45

Leu Ser Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Val
50 55 60

Leu Thr Ser Leu Pro Ser Gln Asn Val Leu Gln Ile Ala Asn Asp Leu
65 70 75 80

Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Leu Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys
85 90 95

Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Gln Lys Pro Glu Ser Leu Asp Gly
100 105 110

Val Leu Glu Ala Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg
115 120 125

Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser Pro
130 135 140

Glu Cys
145

<210> 147

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 147

ES 2 732 475 T3

```

Met Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1           5           10           15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20           25           30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Thr
35           40           45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50           55           60

Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu
65           70           75           80

Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser
85           90           95

Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu
100          105          110

His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr
115          120          125

Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser
130          135          140

Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser
145          150          155          160

Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser
165          170          175

Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala
180          185          190

Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp
195          200          205

Leu Ser Pro Gly Cys
210

```

<210> 148

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES
<222> (25)..(25)
<223> Lys(mPEG40K)

<400> 148
Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15
Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 149
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 149
Gly Gly Gly Ser
1

<210> 150
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 150
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 151
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 151
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 152
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 152
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 153
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 153

Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly
 1 5 10 15

Gly Glu

5 <210> 154
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

10 <400> 154

Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly
 1 5 10 15

Gly Lys

15 <210> 155
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 155

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
 1 5 10 15

20 <210> 156
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 156

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
 1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys
 20

30 <210> 157
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

35 <400> 157

ES 2 732 475 T3

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
1 5 10 15

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
20 25

<210> 158

<211> 6

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 158

Val Pro Ile Gln Lys Val
1 5

10 <210> 159

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 159

Leu Ala Glu Ala Lys
1 5

<210> 160

<211> 37

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

25 <223> NH2 C-term

<400> 160

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 161

<211> 36

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 161

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 162

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 162

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 163

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 163

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 164

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 164

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 165

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 165

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 166

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 166

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 167

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 167

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 168

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 168

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

10 <210> 169

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 169

Lys Asp Asn Thr Ala Thr Lys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 170

<211> 36

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 170

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 171

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 171

Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu

1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 172

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 172

Lys Ala Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 173

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 173

ES 2 732 475 T3

Lys Ala Asn Thr Ala Thr Ala Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 174

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 174

Ser Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 175

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 175

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Ala Ile Leu Ser Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 176

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 176

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 177

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 177

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 178

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 178

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 179

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 179

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 180

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 180

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 181

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 181

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 182

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 182

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 183

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 183

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 184

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 184

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 185

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 185

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 186

<211> 36

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 186

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Ile
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

10 <210> 187

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 187

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Ile Leu Ser Ser Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 188

<211> 37

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 188

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Ala Val Leu Ser Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 189

<211> 37

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 189

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ile Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

10 <210> 190

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 190

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Leu Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 191

<211> 37

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 191

25 Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

ES 2 732 475 T3

Val His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 192

<211> 36

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 192

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Pro Ser Thr Asp Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

10 <210> 193

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 193

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ala Leu Ser Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 194

<211> 37

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 194

ES 2 732 475 T3

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Ala Ile Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 195

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 195

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Thr Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser His Asn Leu Gly Pro Ala Leu Pro Pro Thr Asp Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 196

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> mPEG40kDa N-term

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 196

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 197

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> mPEG40kDa N-term

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 197

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

5

<210> 198

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (21)..(21)

15

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 198

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Lys Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

20

<210> 199

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

<223> Lys(mPEG40kDa)

30

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 199

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Lys Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 200

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (26)..(26)

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 200

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 201

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 201

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 202
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 10 <223> Lys(mPEG40kDa)

<220>
 <223> NH2 C-term
 <400> 202
 Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Lys Val
 20 25 30
 Gly Ser Asn Thr Tyr
 35

15 <210> 203
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 20 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (30)..(30)
 <223> Lys(mPEG40kDa)

25 <220>
 <223> NH2 C-term

<400> 203
 Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15
 Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Lys Val Gly
 20 25 30
 Ser Asn Thr Tyr
 35

30 <210> 204
 <211> 37
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

35 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)

<223> Lys(mPEG40kDa en forma de Y)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 204

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

5

<210> 205

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (20)..(20)

15

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 205

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Lys Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

20

<210> 206

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(mPEG40kDa)

30

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 206

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 207

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (30)..(30)

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 207

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 208

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(mPEG40kDa en forma de Y)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 208

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 209
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 <223> Lys(mPEG40kDa)

10

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 209
 Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15

 His Ser Ser Asn Asn Phe Lys Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
 20 25 30

 Ser Asn Thr Tyr
 35

15

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

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Lys(mPEG40kDa)

25

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 210
 Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15

 His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Lys Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
 20 25 30

 Ser Asn Thr Tyr
 35

30

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

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

35

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 211

Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val
1				5					10					15	

His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Lys	Pro	Pro	Thr	Asn	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Tyr
			35

5

<210> 212

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (27)..(27)

15

<223> Lys(mPEG40kDa)

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 212

Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu	Val
1				5					10					15	

His	Ser	Ser	Asn	Asn	Phe	Gly	Pro	Ile	Leu	Lys	Pro	Thr	Asn	Val	Gly
			20					25					30		

Ser	Asn	Thr	Tyr
			35

20

<210> 213

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (28)..(28)

<223> Lys(mPEG40kDa)

30

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 213

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Lys Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 214

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> (25)..(25)

<223> Lys(mPEG40K)

<400> 214

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 215

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 215

Thr Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 216

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 216

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10

<210> 217

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 217
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

5 <210> 218
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 218
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser

15 <210> 219
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 219
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 20

20 <210> 220
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

 <400> 220
 Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 1 5

30 <210> 221
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

35 <400> 221
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 1 5 10

 <210> 222
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 222

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 1 5 10

5

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 223

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Ala Ser

15

<210> 224

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 224

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 20

20

<210> 225

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 225

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 1 5

30

<210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

35 <400> 226

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 1 5 10

40

<210> 227

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 227
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 1 5 10 15

5 <210> 228
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 228
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Ala Ser
 20

15 <210> 229
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 229
 Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser
 20

20 <210> 230
 <400> 230
 000

25 <210> 231
 <400> 231
 000

<210> 232
 <400> 232
 000

30 <210> 233
 <400> 233
 000

35 <210> 234
 <400> 234
 000

<210> 235
 <400> 235
 000

40 <210> 236
 <400> 236
 000

ES 2 732 475 T3

	<210> 237 <400> 237 000
5	<210> 238 <400> 238 000
	<210> 239 <400> 239 000
10	<210> 240 <400> 240 000
15	<210> 241 <400> 241 000
	<210> 242 <400> 242 000
20	<210> 243 <400> 243 000
	<210> 244 <400> 244 000
25	<210> 245 <400> 245 000
30	<210> 246 <400> 246 000
	<210> 247 <400> 247 000
35	<210> 248 <400> 248 000
	<210> 249 <400> 249 000
40	<210> 250 <400> 250 000
45	<210> 251 <400> 251 000
	<210> 252 <400> 252 000
50	<210> 253 <400> 253 000
	<210> 254

	<400> 254 000
5	<210> 255 <400> 255 000
	<210> 256 <400> 256 000
10	<210> 257 <400> 257 000
	<210> 258 <400> 258 000
15	<210> 259 <400> 259 000
20	<210> 260 <400> 260 000
	<210> 261 <400> 261 000
25	<210> 262 <400> 262 000
	<210> 263 <400> 263 000
30	<210> 264 <400> 264 000
35	<210> 265 <400> 265 000
	<210> 266 <400> 266 000
40	<210> 267 <400> 267 000
	<210> 268 <400> 268 000
45	<210> 269 <400> 269 000
50	<210> 270 <400> 270 000
	<210> 271 <400> 271

	000
	<210> 272
	<400> 272
	000
5	<210> 273
	<400> 273
	000
	<210> 274
10	<400> 274
	000
	<210> 275
	<400> 275
	000
15	<210> 276
	<400> 276
	000
	<210> 277
	<400> 277
	000
20	<210> 278
	<400> 278
	000
	<210> 279
25	<400> 279
	000
	<210> 280
	<400> 280
	000
30	<210> 281
	<400> 281
	000
	<210> 282
	<400> 282
	000
35	<210> 283
	<400> 283
	000
	<210> 284
40	<400> 284
	000
	<210> 285
	<400> 285
	000
45	<210> 286
	<400> 286
	000
	<210> 287
	<400> 287
	000
50	<210> 288
	<400> 288
	000

	<210> 289
	<400> 289
	000
5	<210> 290
	<400> 290
	000
	<210> 291
	<400> 291
	000
10	<210> 292
	<400> 292
	000
	<210> 293
	<400> 293
15	000
	<210> 294
	<400> 294
	000
	<210> 295
20	<400> 295
	000
	<210> 296
	<400> 296
	000
25	<210> 297
	<400> 297
	000
	<210> 298
	<400> 298
30	000
	<210> 299
	<400> 299
	000
	<210> 300
35	<211> 46
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
	<220>
	<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
40	<220>
	<221> MOD_RES
	<222> (3)..(3)
	<223> Glu, Ser, Gln o Cys
	<220>
45	<221> MOD_RES
	<222> (6)..(6)
	<223> Glu, Ser o Cys
	<220>
	<221> MOD_RES
50	<222> (7)..(7)
	<223> Ala o Ser
	<220>
	<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)
 <223> Ala, Ser o Arg

 <220>
 <221> MOD_RES
 5 <222> (14)..(14)
 <223> Ala, Ser, Cys o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 10 <222> (26)..(26)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 15 <222> (39)..(39)
 <223> Asp o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (40)..(40)
 <223> Ala o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 25 <222> (43)..(43)
 <223> Ala o Lys

 <220>
 <221> MOD_RES
 30 <222> (44)..(44)
 <223> Ala, Ser o Glu

 <220>
 <221> MOD_RES
 35 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no

 <400> 300
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15

 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Xaa Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

 Gly Val Glu Ala Leu Lys Xaa Xaa Ile Leu Xaa Xaa Leu Pro
 35 40 45

 <210> 301
 <211> 46
 35 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

 <400> 301

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 302

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 302

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 303

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 303

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 304

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 304

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 305

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 305

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 306

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 306

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 307

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 307

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 308

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 308

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 309

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 309

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 310

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 310

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 311

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 311

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 312

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 312

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 313

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 313

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 314

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 314

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 315

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 315

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 316

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 316

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 317

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 317

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 318

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 318

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 319

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 319

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

35

40

45

<210> 320

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 320

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 321

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 321

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 322

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 322

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 323

<211> 46

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 323

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

10 <210> 324

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 324

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 325

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 325

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 326

<211> 46

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 326

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

10 <210> 327

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 327

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 328

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 328

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 329

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 329

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 330

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 330

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 331

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 331

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 332

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 332

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 333

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 333

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 334

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 334

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 335

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 335

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 336

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 336

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 337

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 337

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 338

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 338

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 339

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 339

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 340

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 340

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 341

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 341

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 342

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 342

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 343

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 343

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 344

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 344

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 345

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 345

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 346

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 346

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 347

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 347

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 348

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 348

Leu Ala Ser Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 349

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 349

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 350

<211> 46

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 350

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

10 <210> 351

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 351

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 352

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 352

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 353

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 353

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 354

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 354

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 355

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 355

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 356

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 356

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 357

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 357

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 358

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 358

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 359

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 359

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 360

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 360

Leu Ala Glu Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 361

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 361

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 362

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 362

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 363

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 363

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 364

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 364

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 365

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 365

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 366

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 366

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 367

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 367

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 368

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 368

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 369

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 369

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 370

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 370

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 371

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 371

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 372

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 372

Leu Ala Gln Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 373

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 373

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 374

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 374

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 375

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 375

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 376

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 376

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 377

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 377

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 378

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 378

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 379

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 379

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 380

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 380

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 381

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 381

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 382

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 382

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro

35

40

45

<210> 383

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 383

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 384

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 384

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 385

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 385

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 386

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 386

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 387

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 387

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 388

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 388

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 389

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 389

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 390

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 390

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 391

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 391

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 392

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 392

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 393

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 393

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 394

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 394

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Glu Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 395

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 395

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 396

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 396

Leu Ala Cys Ala Lys Ser Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 397

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 397

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 398

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 398

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 399

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 399

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 400

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 400

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 401

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 401

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 402

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 402

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 403

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 403

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 404

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 404

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 405

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 405

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 406

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 406

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 407

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 407

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 408

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 408

Leu Ala Gln Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 409

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 409

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 410

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 410

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 411

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 411

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly

1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 412

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 412

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 413

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 413

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 414

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 414

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 415

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 415

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 416

<211> 46

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 416

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

10 <210> 417

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 417

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 418

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 418

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 419

<211> 46

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 419

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

10 <210> 420

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 420

Leu Ala Ser Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 421

<211> 46

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 421

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 422

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 422

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 423

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 423

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 424

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 424

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 425

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 425

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 426

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 426

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 427

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 427

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 428

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 428

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 429

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 429

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 430

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 430

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 431

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 431

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 432

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 432

Leu Ala Glu Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 433

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 433

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 434

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 434

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 435

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 435

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 436

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 436

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 437

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 437

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 438

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 438

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 439

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 439

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 440

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 440

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 441

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 441

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ser Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 442

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 442

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ser Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 443

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 443

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 444

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 444

Leu Ala Cys Ala Lys Cys Ala Ala Asn Ser Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 445

<211> 49

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 445

Gly Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

Gly

<210> 446

<211> 49

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 446

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

Gly

<210> 447

<211> 49

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 447

Gly Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

Gly

<210> 448

<211> 49

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

5 <400> 448
Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

Gly

<210> 449
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

10 <400> 449
Gly Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

Cys Gly
50

15 <210> 450
<211> 50
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 450

ES 2 732 475 T3

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

Cys Gly
50

<210> 451

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 451

Gly Cys Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Gly
50

<210> 452

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 452

Gly Cys Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Gly
50

<210> 453
 <211> 47
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 453
 Gly Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
 1 5 10 15
 Gly Val Ser Asp Tyr Tyr Lys Asn Leu Ile Asn Asn Ala Lys Thr Val
 20 25 30
 Glu Gly Val Lys Ala Leu Ile Asp Glu Ile Leu Ala Ala Leu Pro
 35 40 45

10 <210> 454
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 454
 Gly Ser Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp
 1 5 10 15
 Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asn Lys Ala Lys
 20 25 30
 Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Leu His Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45
 Pro

20 <210> 455
 <211> 49
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 455
 Gly Ser Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15
 Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys

ES 2 732 475 T3

20

25

30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro

<210> 456

<211> 49

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 456

Gly Ser Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro

10 <210> 457

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 457

Gly Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 458

<211> 47

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 458

ES 2 732 475 T3

Gly Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 459

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 459

Gly Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 460

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 460

Ala Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 461

<211> 49

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 461

ES 2 732 475 T3

Gly Ser Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro

<210> 462

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 462

Gly Ser Leu Ala Ser Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 463

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 463

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 464

<400> 464

000

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<400> 466

000

ES 2 732 475 T3

	<210> 467 <400> 467 000
5	<210> 468 <400> 468 000
	<210> 469 <400> 469 000
10	<210> 470 <400> 470 000
15	<210> 471 <400> 471 000
	<210> 472 <400> 472 000
20	<210> 473 <400> 473 000
	<210> 474 <400> 474 000
25	<210> 475 <400> 475 000
30	<210> 476 <400> 476 000
	<210> 477 <400> 477 000
35	<210> 478 <400> 478 000
	<210> 479 <400> 479 000
40	<210> 480 <400> 480 000
45	<210> 481 <400> 481 000
	<210> 482 <400> 482 000
50	<210> 483 <400> 483 000
	<210> 484

	<400> 484 000
5	<210> 485 <400> 485 000
	<210> 486 <400> 486 000
10	<210> 487 <400> 487 000
	<210> 488 <400> 488 000
15	<210> 489 <400> 489 000
20	<210> 490 <400> 490 000
	<210> 491 <400> 491 000
25	<210> 492 <400> 492 000
	<210> 493 <400> 493 000
30	<210> 494 <400> 494 000
35	<210> 495 <400> 495 000
	<210> 496 <400> 496 000
40	<210> 497 <400> 497 000
	<210> 498 <400> 498 000
45	<210> 499 <400> 499 000
50	<210> 500 <211> 47 <212> PRT <213> Secuencia artificial <220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 500

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 501

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 501

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 502

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 502

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 503

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 503

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 504

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 504

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 505

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 505

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 506

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 506

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 507

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 507

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 508

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 508

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 509

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 509

ES 2 732 475 T3

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 510

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 510

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 511

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 511

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 512

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 512

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 513
 <211> 47
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 513
 Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr
 1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
 20 25 30

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

10 <210> 514
 <211> 48
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 514
 Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala
 1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
 20 25 30

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

<210> 515
 <211> 46
 20 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 515
 Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
 1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

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

25 <210> 516

<211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
5 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 516
Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 517
10 <211> 48
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 517
Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 518
15 <211> 46
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
20 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 518
Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 519
25 <211> 47
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 519
 Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
 1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
 20 25 30

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

<210> 520

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 520

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys
 1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
 20 25 30

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

<210> 521

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 521

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
 1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30

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

<210> 522

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 522

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 523

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 523

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 524

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 524

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 525

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 525

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 526

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 526

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 527

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 527

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 528

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 528

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 529

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 529

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 530

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 530

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 531

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 531

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 532

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 532

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 533

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 533

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

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 534

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 534

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 535

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 535

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 536

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 536

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 537

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 537

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 538

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 538

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 539

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 539

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 540

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 540

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 541

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 541

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 542

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 542

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 543

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 543

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 544

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 544

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 545

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 545

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 546

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 546

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 547

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 547

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys Thr
20 25 30

Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
35 40 45

<210> 548

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 548

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

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 549

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 549

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 550

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 550

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 551

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 551

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 552

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 552

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 553

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 553

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 554

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 554

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 555

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 555

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 556

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 556

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 557

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 557

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 558

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 558

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 559

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 559

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 560

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 560

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 561

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 561

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr

1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 562

<211> 48

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 562

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

10 <210> 563

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 563

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

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 564

<211> 47

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 564

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 565

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 565

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 566

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 566

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 567

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 567

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 568

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 568

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 569

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 569

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 570

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 570

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 571

<211> 48

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 571

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

10 <210> 572

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 572

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 573

<211> 47

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 573

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 574

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 574

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 575

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 575

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 576

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 576

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 577

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 577

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 578

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 578

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

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 579

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 579

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 580

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 580

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn Arg Glu Leu Asp Lys
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 581

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 581

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 582

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 582

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 583

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 583

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ala
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 584

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 584

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 585

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 585

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 586

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 586

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 587

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 587

Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 588

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 588

Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 589

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 589

Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 590

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 590

Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly
1 5 10 15

Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 591

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 591

ES 2 732 475 T3

Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20 25 30

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

<210> 592

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 592

Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser
1 5 10 15

Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr
20 25 30

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

<210> 593

<211> 46

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 593

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

Val Ser Asp Tyr Tyr Lys Asn Leu Ile Asn Asn Ala Lys Thr Val Glu
20 25 30

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

<210> 594

<211> 202

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 594

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1          5          10          15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20          25          30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35          40          45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp
50          55          60

Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile
65          70          75          80

Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu
85          90          95

Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln
100         105         110

Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn
115         120         125

Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His
130         135         140

Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu
145         150         155         160

Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser
165         170         175

Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met
180         185         190

Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
195         200

```

<210> 595

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 595

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 596

<211> 201

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 596

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys
145          150          155          160

Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr
165          170          175

Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu
180          185          190

Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
195          200

```

<210> 597

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 597

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1          5          10          15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
          20          25          30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
          35          40          45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50          55          60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65          70          75          80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
          85          90          95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
          100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
          165          170          175

Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
          180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
          195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

```

<210> 598

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 598

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Ile Ser Ile Glu Lys Ile Gln Ala Asp Thr Lys
 65 70 75 80

Thr Leu Thr Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Ile Gln Leu Ser Thr Gln
 85 90 95

Asn Gly Val Ser Thr Asp Gln Arg Val Ser Gly Leu Asp Phe Ile Pro
 100 105 110

Gly Asn Gln Gln Phe Gln Asn Leu Ala Asp Met Asp Gln Thr Leu Ala
 115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Ser Ser Leu Pro Met Pro Asp Arg Thr Gln
 130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Ser Leu Phe Ala Leu Leu Ala
 145 150 155 160

Thr Leu Lys Asn Cys Pro Phe Thr Arg Ser Asp Gly Leu Asp Thr Met
 165 170 175

Glu Ile Trp Gly Gly Ile Val Glu Glu Ser Leu Tyr Ser Thr Glu Val
 180 185 190

Val Thr Leu Asp Arg Leu Arg Lys Ser Leu Lys Asn Ile Glu Lys Gln
 195 200 205

Leu Asp His Ile Gln Gly Cys
 210 215

<210> 599

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 732 475 T3

<400> 599
Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15
Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30
Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45
Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60
Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65 70 75 80
Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85 90 95
Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100 105 110
Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115 120 125
Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130 135 140
Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145 150 155 160
Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165 170 175
Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180 185 190
Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
195 200 205
Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210 215

<210> 600

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 600

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1          5          10          15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20          25          30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35          40          45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50          55          60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65          70          75          80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85          90          95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165          170          175

Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

```

<210> 601

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 601

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
 85 90 95

Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
 100 105 110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
 115 120 125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
 130 135 140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
 145 150 155 160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
 165 170 175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
 180 185 190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
 195 200 205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
 210

<210> 602

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 602

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50           55           60
Gly Gly Ser Ala Ser Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr
 65           70           75           80

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
 85           90           95

Gly Val Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
 100          105          110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
 115          120          125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
 130          135          140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
 145          150          155          160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
 165          170          175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
 180          185          190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
 195          200          205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
 210

```

5

<210> 603

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 732 475 T3

```

<400> 603
Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1          5          10          15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20          25          30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35          40          45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50          55          60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
 65          70          75          80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
 85          90          95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 604

<211> 229

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 604

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Thr Gly Leu Ala Glu Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu
 50 55 60

Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala Ala
 65 70 75 80

Ala Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu
 85 90 95

Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser
 100 105 110

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

His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr
 130 135 140

Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser
 145 150 155 160

Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser
 165 170 175

Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser
 180 185 190

Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala
 195 200 205

Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp
 210 215 220

Leu Ser Pro Gly Cys
 225

<210> 605

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 732 475 T3

<400> 605

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1              5              10              15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
      20              25              30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
      35              40              45

Pro Thr Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly
 50              55              60

Glu Gly Gly Glu Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr
65              70              75              80

Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His
      85              90              95

Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile
      100              105              110

Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu
      115              120              125

Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile
      130              135              140

Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu
145              150              155              160

Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr
      165              170              175

Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu
      180              185              190

Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln
      195              200              205

Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
      210              215

```

<210> 606

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 606

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
      20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
      35           40           45

Pro Thr Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly
 50           55           60

Lys Gly Gly Lys Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr
65           70           75           80

Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His
      85           90           95

Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile
      100          105          110

Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu
      115          120          125

Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile
      130          135          140

Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu
145          150          155          160

Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr
      165          170          175

Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu
      180          185          190

Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln
      195          200          205

Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
      210          215

```

<210> 607

<211> 203

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 732 475 T3

<400> 607

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln
50 55 60

Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp
65 70 75 80

Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu
85 90 95

Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp
100 105 110

Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg
115 120 125

Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu
130 135 140

His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly
145 150 155 160

Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr
165 170 175

Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp
180 185 190

Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
195 200

<210> 608

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 608

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
 50 55 60

Gly Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr
 65 70 75 80

Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His
 85 90 95

Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile
 100 105 110

Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu
 115 120 125

Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile
 130 135 140

Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu
 145 150 155 160

Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr
 165 170 175

Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu
 180 185 190

Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln
 195 200 205

Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
 210 215

<210> 609

<211> 202

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 732 475 T3

<400> 609

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys
145 150 155 160

Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr
165 170 175

Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu
180 185 190

Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Gly
195 200

<210> 610

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 610

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165 170 175

Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180 185 190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195 200 205

Leu Ala Ala Leu Pro Gly
210

<210> 611

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 732 475 T3

<400> 611

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1              5              10              15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
      20              25              30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
      35              40              45

Pro Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
      50              55              60

Gly Gly Gly Ser Ala Ser Ile Ser Ile Glu Lys Ile Gln Ala Asp Thr
      65              70              75              80

Lys Thr Leu Thr Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Ile Gln Leu Ser Thr
      85              90              95

Gln Asn Gly Val Ser Thr Asp Gln Arg Val Ser Gly Leu Asp Phe Ile
      100             105             110

Pro Gly Asn Gln Gln Phe Gln Asn Leu Ala Asp Met Asp Gln Thr Leu
      115             120             125

Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Ser Ser Leu Pro Met Pro Asp Arg Thr
      130             135             140

Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Ser Leu Phe Ala Leu Leu
      145             150             155             160

Ala Thr Leu Lys Asn Cys Pro Phe Thr Arg Ser Asp Gly Leu Asp Thr
      165             170             175

Met Glu Ile Trp Gly Gly Ile Val Glu Glu Ser Leu Tyr Ser Thr Glu
      180             185             190

Val Val Thr Leu Asp Arg Leu Arg Lys Ser Leu Lys Asn Ile Glu Lys
      195             200             205

Gln Leu Asp His Ile Gln Gly Cys
      210             215

```

<210> 612

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 612

ES 2 732 475 T3

Met	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Asn	Ala	Glu	Leu	Asp	
1				5				10						15	
Cys	Tyr	Gly	Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Asp	Lys	Ala	Lys
			20					25					30		
Thr	Val	Glu	Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Asp	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu
		35					40					45			
Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser
	50					55					60				
Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Val	Pro	Ile	Gln	Lys	Val	Gln	Asp	Asp	Thr
65					70					75					80
Lys	Thr	Leu	Ile	Lys	Thr	Ile	Val	Thr	Arg	Ile	Asn	Asp	Ile	Ser	His
				85					90					95	
Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Lys	Gln	Lys	Val	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Ile
			100					105					110		
Pro	Gly	Leu	His	Pro	Ile	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Gln	Thr	Leu
		115					120					125			
Ala	Val	Tyr	Gln	Gln	Ile	Leu	Thr	Ser	Met	Pro	Ser	Arg	Asn	Val	Ile
	130					135					140				
Gln	Ile	Ser	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	His	Val	Leu
145					150					155					160
Ala	Phe	Ser	Lys	Ser	Cys	His	Leu	Pro	Trp	Ala	Ser	Gly	Leu	Glu	Thr
				165					170					175	
Leu	Asp	Ser	Leu	Gly	Gly	Val	Leu	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Thr	Glu
			180					185					190		
Val	Val	Ala	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Gly	Ser	Leu	Gln	Asp	Met	Leu	Trp
		195					200					205			
				Gln	Leu	Asp	Leu	Ser	Pro	Gly	Cys				
					210					215					

<210> 613

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 613

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165 170 175

Ala Glu Leu Asp Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180 185 190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195 200 205

Leu Ala Ala Leu Pro Gly
210

<210> 614

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 614

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1           5           10           15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
          20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
          35           40           45

Pro Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
50           55           60

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

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro
          85           90           95

Gln Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro
          100          105          110

Arg Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala
          115          120          125

Thr Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln
          130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145           150           155           160

Phe Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile
          165          170          175

Lys Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val
          180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln
          195          200          205

Leu Asp Arg Asn Pro Gly Cys
          210          215

```

<210> 615

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 615

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1           5           10           15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Gly Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
50           55           60

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

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro
85           90           95

Gln Gly Val Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Arg Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala
115          120          125

Thr Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile
165          170          175

Lys Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln
195          200          205

Leu Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 616

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 616

ES 2 732 475 T3

Met	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Ala	Lys	Glu	Ala	Ala	Asn	Ala	Glu	Leu	Asp	1	5	10	15
Cys	Tyr	Gly	Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Asp	Lys	Ala	Lys	20	25	30	
Thr	Val	Glu	Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Asp	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	35	40	45	
Pro	Gly	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	50	55	60	
Gly	Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Val	Pro	Ile	Gln	Lys	Val	Gln	Asp	Asp	Thr	65	70	75	80
Lys	Thr	Leu	Ile	Lys	Thr	Ile	Val	Thr	Arg	Ile	Asn	Asp	Ile	Ser	His	85	90	95	
Thr	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Lys	Gln	Lys	Val	Thr	Gly	Leu	Asp	Phe	Ile	100	105	110	
Pro	Gly	Leu	His	Pro	Ile	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Gln	Thr	Leu	115	120	125	
Ala	Val	Tyr	Gln	Gln	Ile	Leu	Thr	Ser	Met	Pro	Ser	Arg	Asn	Val	Ile	130	135	140	
Gln	Ile	Ser	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	His	Val	Leu	145	150	155	160
Ala	Phe	Ser	Lys	Ser	Cys	His	Leu	Pro	Gln	Ala	Ser	Gly	Leu	Glu	Thr	165	170	175	
Leu	Asp	Ser	Leu	Gly	Gly	Val	Leu	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Thr	Glu	180	185	190	
Val	Val	Ala	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Gly	Ser	Leu	Gln	Asp	Met	Leu	Gln	195	200	205	
Gln	Leu	Asp	Leu	Ser	Pro	Gly	Cys	210	215										

<210> 617

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 617

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Gly Thr Gly Leu Ala Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys
50 55 60

Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Glu Ala Ala Ala Lys Ala
65 70 75 80

Ala Ala Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr
85 90 95

Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln
100 105 110

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

Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val
130 135 140

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
145 150 155 160

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
165 170 175

Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu
180 185 190

Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val
195 200 205

Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu
210 215 220

Asp Leu Ser Pro Gly Cys
225 230

<210> 618

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 618

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1           5           10           15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Gly Thr Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly
50           55           60

Gly Glu Gly Gly Glu Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp
65           70           75           80

Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser
85           90           95

His Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe
100          105          110

Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr
115          120          125

Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val
130          135          140

Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val
145          150          155          160

Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu
165          170          175

Thr Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr
180          185          190

Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu
195          200          205

Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 619

<211> 217

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 619

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1           5           10           15

Cys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Gly Thr Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly Gly Lys Gly
50           55           60

Gly Lys Gly Gly Lys Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp
65           70           75           80

Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser
85           90           95

His Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe
100          105          110

Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr
115          120          125

Leu Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val
130          135          140

Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val
145          150          155          160

Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu
165          170          175

Thr Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr
180          185          190

Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu
195          200          205

Gln Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 620

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 620

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165 170 175

Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210 215

<210> 621

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 621

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165          170          175

Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

```

<210> 622

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 622

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1          5          10          15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20          25          30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35          40          45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50          55          60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65          70          75          80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85          90          95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100         105         110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115         120         125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130         135         140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145         150         155         160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165         170         175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180         185         190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
195         200         205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210         215

```

<210> 623

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 623

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
          20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
          35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
          50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
          85           90           95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
          100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
          115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
          130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn
          165          170          175

Ala Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
          180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
          195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
          210

```

<210> 624

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 624

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85 90 95

Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100 105 110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115 120 125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130 135 140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145 150 155 160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165 170 175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180 185 190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195 200 205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

<210> 625

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 625

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85           90           95

Gly Val Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100          105          110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115          120          125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130          135          140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145          150          155          160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165          170          175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180          185          190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195          200          205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

```

<210> 626

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 626

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165 170 175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210 215

<210> 627

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 627

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1 5 10 15

ES 2 732 475 T3

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30
 Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45
 Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60
 Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
 65 70 75 80
 Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
 85 90 95
 Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
 100 105 110
 Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
 115 120 125
 Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
 130 135 140
 Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
 145 150 155 160
 Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
 165 170 175
 Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
 180 185 190
 Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
 195 200 205
 Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
 210 215

<210> 628

<211> 213

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 628

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
          20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
          35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
          85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
          100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
          115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
          130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
          165          170          175

Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
          180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
          195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
          210

```

<210> 629

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 629

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 630

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 630

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165          170          175

Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

```

<210> 631

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 631

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1          5          10          15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
          20          25          30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
          35          40          45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50          55          60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
          85          90          95

Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
          100          105          110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
          115          120          125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
          130          135          140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145          150          155          160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
          165          170          175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
          180          185          190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
          195          200          205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
          210

```

<210> 632

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 632

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85 90 95

Gly Val Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100 105 110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115 120 125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130 135 140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145 150 155 160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165 170 175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180 185 190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195 200 205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

<210> 633

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 633

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 634

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 634

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 635

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 635

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165          170          175

Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

```

<210> 636

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 636

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 637

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 637

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165 170 175

Arg Glu Leu Asp Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180 185 190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195 200 205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

<210> 638

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 638

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1          5          10          15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
          20          25          30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
          35          40          45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
          50          55          60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
          85          90          95

Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
          100          105          110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
          115          120          125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
          130          135          140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145          150          155          160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
          165          170          175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
          180          185          190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
          195          200          205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
          210

```

<210> 639

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 639

ES 2 732 475 T3

Met	Gly	Ser	Leu	Ala	Gln	Ala	Lys	Glu	Ala	Ala	Asn	Arg	Glu	Leu	Asp	1	5	10	15
Ser	Tyr	Gly	Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Asp	Lys	Ala	Lys	20	25	30	
Thr	Val	Glu	Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Asp	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	35	40	45	
Pro	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	50	55	60	
Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Pro	Ile	Gln	Arg	Val	Gln	Asp	Asp	Thr	Lys	Thr	65	70	75	80
Leu	Ile	Lys	Thr	Ile	Ile	Thr	Arg	Ile	Asn	Asp	Ile	Ser	Pro	Pro	Gln	85	90	95	
Gly	Val	Ser	Ser	Arg	Pro	Arg	Val	Ala	Gly	Leu	Asp	Phe	Ile	Pro	Arg	100	105	110	
Val	Gln	Ser	Val	Arg	Thr	Leu	Ser	Gly	Met	Asp	Gln	Ile	Leu	Ala	Thr	115	120	125	
Tyr	Gln	Gln	Ile	Leu	Thr	Ser	Leu	Gln	Ser	Arg	Asn	Val	Ile	Gln	Ile	130	135	140	
Ser	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	His	Val	Leu	Ala	Phe	145	150	155	160
Ser	Lys	Ser	Cys	Pro	Val	Pro	Arg	Ala	Arg	Gly	Ser	Asp	Thr	Ile	Lys	165	170	175	
Gly	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Arg	Ala	Ser	Val	His	Ser	Thr	Glu	Val	Val	180	185	190	
Ala	Leu	Ser	Arg	Leu	Lys	Ala	Ala	Leu	Gln	Asp	Met	Leu	Arg	Gln	Leu	195	200	205	
Asp	Arg	Asn	Pro	Gly	Cys	210													

<210> 640

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 640

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Gln Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165 170 175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210 215

<210> 641

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 641

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165 170 175

Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210 215

<210> 642

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 642

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165 170 175

Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180 185 190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195 200 205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

<210> 643

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 643

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 644

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 644

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145 150 155 160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn
165 170 175

Arg Glu Leu Asp Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
180 185 190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195 200 205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

<210> 645

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 645

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85           90           95

Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100          105          110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115          120          125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130          135          140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145          150          155          160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165          170          175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180          185          190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195          200          205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

```

<210> 646

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 646

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1 5 10 15

Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu

35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85 90 95

Gly Val Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100 105 110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115 120 125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130 135 140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145 150 155 160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165 170 175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180 185 190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195 200 205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

<210> 647

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 647

ES 2 732 475 T3

```

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Arg Glu Leu Asp
1           5           10           15

Ala Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
          20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
      35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
      50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
          85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
          100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
      115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
      130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
      145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
          165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
          180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
      195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
      210          215

```

<210> 648

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 648

```

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

```


ES 2 732 475 T3

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30
 Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45
 Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60
 Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
 65 70 75 80
 Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
 85 90 95
 Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
 100 105 110
 Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
 115 120 125
 Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
 130 135 140
 Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
 145 150 155 160
 Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
 165 170 175
 Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
 180 185 190
 Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
 195 200 205
 Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
 210 215

<210> 649

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 649

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
          20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
          35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
          85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
          100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
          115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
          130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn
          165          170          175

Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
          180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
          195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
          210

```

<210> 650

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 650

ES 2 732 475 T3

```

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
          20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
          35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
          85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
          100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
          115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
          165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
          180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
          195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 651

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 651

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1          5          10          15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
          20          25          30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
          35          40          45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50          55          60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65          70          75          80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
          85          90          95

Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
          100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
145          150          155          160

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Ser Leu Ala Glu Ala Lys Val Leu Ala Asn
          165          170          175

Arg Glu Leu Asp Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile
          180          185          190

Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile
195          200          205

Leu Ala Ala Leu Pro
210

```

<210> 652

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 652

ES 2 732 475 T3

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50 55 60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85 90 95

Gly Val Cys Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100 105 110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115 120 125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130 135 140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145 150 155 160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165 170 175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180 185 190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195 200 205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

<210> 653

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 653

ES 2 732 475 T3

```

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

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

Leu Ile Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln
85           90           95

Gly Val Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg
100          105          110

Val Gln Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr
115          120          125

Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile
130          135          140

Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe
145          150          155          160

Ser Lys Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys
165          170          175

Gly Leu Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val
180          185          190

Ala Leu Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu
195          200          205

Asp Arg Asn Pro Gly Cys
210

```

<210> 654

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 654

ES 2 732 475 T3

```

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
50           55           60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
65           70           75           80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
85           90           95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
100          105          110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
115          120          125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
130          135          140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
145          150          155          160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
165          170          175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
180          185          190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
195          200          205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 655

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 655

ES 2 732 475 T3

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
 65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
 85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
 100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
 115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
 130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
 145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
 165 170 175

Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
 180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln
 195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
 210 215

<210> 656

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 656

ES 2 732 475 T3

Met	Gly	Ser	Leu	Ala	Glu	Ala	Lys	Val	Leu	Ala	Asn	Arg	Glu	Leu	Asp	1	5	10	15
Lys	Tyr	Gly	Val	Ser	Asp	Phe	Tyr	Lys	Arg	Leu	Ile	Glu	Lys	Ala	Lys	20	25	30	
Thr	Val	Glu	Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	35	40	45	
Pro	Thr	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	50	55	60	
Gly	Gly	Ser	Ala	Ser	Val	Pro	Ile	Gln	Lys	Val	Gln	Asp	Asp	Thr	Lys	65	70	75	80
Thr	Leu	Ile	Lys	Thr	Ile	Val	Thr	Arg	Ile	Asn	Asp	Ile	Ser	His	Thr	85	90	95	
Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Lys	Gln	Lys	Val	Thr	Gly	Leu	Glu	Phe	Ile	Pro	100	105	110	
Gly	Leu	His	Pro	Ile	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Gln	Thr	Leu	Ala	115	120	125	
Val	Tyr	Gln	Gln	Ile	Leu	Thr	Ser	Met	Pro	Ser	Arg	Asn	Val	Ile	Gln	130	135	140	
Ile	Ser	Asn	Asp	Leu	Glu	Asn	Leu	Arg	Asp	Leu	Leu	His	Val	Leu	Ala	145	150	155	160
Phe	Ser	Lys	Ser	Cys	His	Leu	Pro	Gln	Ala	Ser	Gly	Leu	Glu	Thr	Leu	165	170	175	
Glu	Ser	Leu	Gly	Gly	Val	Leu	Glu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Thr	Glu	Val	180	185	190	
Val	Ala	Leu	Ser	Arg	Leu	Gln	Gly	Ser	Leu	Gln	Asp	Met	Leu	Gln	Gln	195	200	205	
Leu	Asp	Leu	Ser	Pro	Gly	Cys	210	215											

<210> 657

<211> 212

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 657

ES 2 732 475 T3

```

Met Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1           5           10           15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
          20           25           30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Thr
          35           40           45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50           55           60

Ser Ala Ser Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile
65           70           75           80

Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser Pro Pro Gln Gly Val
          85           90           95

Ser Ser Arg Pro Arg Val Ala Gly Leu Asp Phe Ile Pro Arg Val Gln
          100          105          110

Ser Val Arg Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln
          115          120          125

Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn
          130          135          140

Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys
145          150          155          160

Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu
          165          170          175

Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu
          180          185          190

Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg
          195          200          205

Asn Pro Gly Cys
          210

```

<210> 658

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 658

ES 2 732 475 T3

```

Met Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1           5           10           15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20           25           30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Thr
35           40           45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50           55           60

Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu
65           70           75           80

Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser
85           90           95

Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu
100          105          110

His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr
115          120          125

Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser
130          135          140

Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser
145          150          155          160

Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser
165          170          175

Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala
180          185          190

Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp
195          200          205

Leu Ser Pro Gly Cys
210

```

<210> 659

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 659

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
 65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
 85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro
 100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
 115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
 130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
 145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys Ser Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
 165 170 175

Glu Ser Leu Gly Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
 180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln
 195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Glu Cys
 210 215

<210> 660

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 660

ES 2 732 475 T3

Met Gly Ser Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp
 1 5 10 15

Ser Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
 20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
 35 40 45

Pro Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
 50 55 60

Gly Gly Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys
 65 70 75 80

Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr
 85 90 95

Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro
 100 105 110

Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala
 115 120 125

Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln
 130 135 140

Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala
 145 150 155 160

Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Trp Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu
 165 170 175

Asp Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val
 180 185 190

Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln
 195 200 205

Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
 210 215

<210> 661

<211> 213

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 661

ES 2 732 475 T3

Met Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
 1 5 10 15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
 20 25 30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Thr
 35 40 45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 50 55 60

Ser Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu
 65 70 75 80

Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser
 85 90 95

Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu
 100 105 110

His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr
 115 120 125

Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser
 130 135 140

Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser
 145 150 155 160

Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser
 165 170 175

Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala
 180 185 190

Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp
 195 200 205

Leu Ser Pro Gly Cys
 210

<210> 662

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 662

ES 2 732 475 T3

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Glu Lys Ala Lys
20 25 30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Glu Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35 40 45

Pro Thr Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Glu Gly Gly
50 55 60

Glu Gly Gly Glu Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr
65 70 75 80

Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His
85 90 95

Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile
100 105 110

Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu
115 120 125

Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile
130 135 140

Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu
145 150 155 160

Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr
165 170 175

Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu
180 185 190

Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln
195 200 205

Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210 215

<210> 663

<211> 216

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 663

ES 2 732 475 T3

```

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

Lys Tyr Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys
20           25           30

Thr Val Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu
35           40           45

Pro Thr Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly Glu Gly Gly
50           55           60

Glu Gly Gly Glu Ala Ser Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr
65           70           75           80

Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His
85           90           95

Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile
100          105          110

Pro Gly Leu His Pro Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu
115          120          125

Ala Val Tyr Gln Gln Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile
130          135          140

Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu
145          150          155          160

Ala Phe Ser Lys Ser Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr
165          170          175

Leu Glu Ser Leu Gly Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu
180          185          190

Val Val Ala Leu Ser Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln
195          200          205

Gln Leu Asp Leu Ser Pro Gly Cys
210          215

```

<210> 664

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 664

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Glu Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
100 105 110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 665

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 665

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 666

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 666

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys Ser Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100          105          110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Glu Cys
145

```

<210> 667

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 667

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 668

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 668

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

ES 2 732 475 T3

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 669

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 669

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

ES 2 732 475 T3

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 670

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 670

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 671
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 671
 Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
 1 5 10 15
 Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
 20 25 30
 Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
 35 40 45
 Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
 50 55 60
 Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
 65 70 75 80
 Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
 85 90 95
 Cys Ser Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Glu Ser Leu Gly
 100 105 110
 Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
 115 120 125
 Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
 130 135 140
 Pro Glu Cys
 145

10 <210> 672
 <211> 147
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

15 <400> 672

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 673

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 673

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro

ES 2 732 475 T3

35

40

45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 674

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 674

5

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
          20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
          35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
          85           90           95

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
          100          105          110

Gly Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
          115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Ile Leu Gln Gln Leu Asp Val Ser
130           135           140

Pro Glu Cys
145

```

<210> 675

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 675

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys Ser Leu Pro Gln Thr Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Trp Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 676

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 676

ES 2 732 475 T3

```

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1           5           10           15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20           25           30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35           40           45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50           55           60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65           70           75           80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85           90           95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100          105          110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115          120          125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130          135          140

Pro Gly Cys
145

```

<210> 677

<211> 147

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 677

ES 2 732 475 T3

Met Val Pro Ile Gln Lys Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys
1 5 10 15

Thr Ile Val Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser
20 25 30

Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro
35 40 45

Ile Leu Thr Leu Ser Lys Met Asp Gln Thr Leu Ala Val Tyr Gln Gln
50 55 60

Ile Leu Thr Ser Met Pro Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp
65 70 75 80

Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser
85 90 95

Cys His Leu Pro Gln Ala Ser Gly Leu Glu Thr Leu Asp Ser Leu Gly
100 105 110

Glu Val Leu Glu Ala Ser Gly Tyr Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser
115 120 125

Arg Leu Gln Gly Ser Leu Gln Asp Met Leu Gln Gln Leu Asp Leu Ser
130 135 140

Pro Glu Cys
145

<210> 678

<211> 46

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

10 <222> (3)..(3)

<223> Glu, Ser, Gln o Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

15 <223> Glu, Ser o Cys

<220>

<221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Ala o Ser

20 <220>

<221> MOD_RES

<222> (10)..(10)

<223> Ala, Ser o Arg
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (14)..(14)
 5 <223> Ala, Ser, Cys o Lys
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (45)..(46)
 <223> Puede estar presente o no
 10 <400> 678
 Leu Ala Xaa Ala Lys Xaa Xaa Ala Asn Xaa Glu Leu Asp Xaa Tyr Gly
 1 5 10 15
 Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val Glu
 20 25 30
 Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro
 35 40 45
 <210> 679
 <211> 46
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <220>
 <221> MOD_RES
 20 <222> (6)..(6)
 <223> Val o Glu
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (7)..(7)
 25 <223> Leu, Glu o Asp
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (9)..(9)
 <223> Asn, Leu o Ile
 30 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (10)..(10)
 <223> Arg o Lys
 <220>
 35 <221> MOD_RES
 <222> (13)..(13)
 <223> Asp o Lys
 <220>
 <221> MOD_RES
 40 <222> (20)..(20)
 <223> Tyr o Phe
 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (23)..(23)
 45 <223> Asn, Arg o Ser

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Val, Ile, Leu, Met, Phe o Tyr

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Asn, Ser, Glu o Asp

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Arg, Lys o Asn

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (29)..(29)
 <223> Lys o Arg

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (35)..(35)
 <223> Asp, Asn, Gln, Glu, His, Ser, Arg o Lys

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (39)..(39)
 <223> Asn, Ser, Thr, Gly, His, Leu o Asp

30

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (40)..(40)
 <223> His, Glu o Asp

<400> 679

Leu	Ala	Glu	Ala	Lys	Xaa	Xaa	Ala	Xaa	Xaa	Glu	Leu	Xaa	Lys	Tyr	Gly
1				5					10				15		

Val	Ser	Asp	Xaa	Tyr	Lys	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Ala	Xaa	Thr	Val	Glu
			20					25					30		

Gly	Val	Xaa	Ala	Leu	Xaa	Xaa	Xaa	Ile	Leu	Ala	Ala	Leu	Pro
		35					40					45	

35

<210> 680
 <211> 145
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 680

ES 2 732 475 T3

Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile Lys Thr Ile
1 5 10 15

Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val Ser Ser Lys
20 25 30

Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His Pro Ile Leu
35 40 45

Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln Gln Ile Leu
50 55 60

Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn Asp Leu Glu
65 70 75 80

Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys Ser Cys Pro
85 90 95

Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu Gly Asn Val
100 105 110

Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu Ser Arg Leu
115 120 125

Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg Asn Pro Gly
130 135 140

Cys
145

<210> 681

<211> 212

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 681

ES 2 732 475 T3

```

Met Leu Ala Glu Ala Lys Glu Ala Ala Asn Ala Glu Leu Asp Ser Tyr
1           5           10           15

Gly Val Ser Asp Phe Tyr Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ala Lys Thr Val
20           25           30

Glu Gly Val Glu Ala Leu Lys Asp Ala Ile Leu Ala Ala Leu Pro Thr
35           40           45

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
50           55           60

Ser Ala Ser Pro Ile Gln Arg Val Gln Asp Asp Thr Lys Thr Leu Ile
65           70           75           80

Lys Thr Ile Ile Thr Arg Ile Asn Asp Ile Ser His Thr Gln Ser Val
85           90           95

Ser Ser Lys Gln Lys Val Thr Gly Leu Asp Phe Ile Pro Gly Leu His
100          105          110

Pro Ile Leu Thr Leu Ser Gly Met Asp Gln Ile Leu Ala Thr Tyr Gln
115          120          125

Gln Ile Leu Thr Ser Leu Gln Ser Arg Asn Val Ile Gln Ile Ser Asn
130          135          140

Asp Leu Glu Asn Leu Arg Asp Leu Leu His Val Leu Ala Phe Ser Lys
145          150          155          160

Ser Cys Pro Val Pro Arg Ala Arg Gly Ser Asp Thr Ile Lys Gly Leu
165          170          175

Gly Asn Val Leu Arg Ala Ser Val His Ser Thr Glu Val Val Ala Leu
180          185          190

Ser Arg Leu Lys Ala Ala Leu Gln Asp Met Leu Arg Gln Leu Asp Arg
195          200          205

Asn Pro Gly Cys
210

```

<210> 682
<400> 682
000

5 <210> 683
<400> 683
000

	<210> 684 <400> 684 000
5	<210> 685 <400> 685 000
	<210> 686 <400> 686 000
10	<210> 687 <400> 687 000
15	<210> 688 <400> 688 000
	<210> 689 <400> 689 000
20	<210> 690 <400> 690 000
	<210> 691 <400> 691 000
25	<210> 692 <400> 692 000
30	<210> 693 <400> 693 000
	<210> 694 <400> 694 000
35	<210> 695 <400> 695 000
	<210> 696 <400> 696 000
40	<210> 697 <400> 697 000
45	<210> 698 <400> 698 000
	<210> 699 <400> 699 000
50	<210> 700 <400> 700 000
	<210> 701

	<400> 701 000
5	<210> 702 <400> 702 000
	<210> 703 <400> 703 000
10	<210> 704 <400> 704 000
	<210> 705 <400> 705 000
15	<210> 706 <400> 706 000
20	<210> 707 <400> 707 000
	<210> 708 <400> 708 000
25	<210> 709 <400> 709 000
	<210> 710 <400> 710 000
30	<210> 711 <400> 711 000
35	<210> 712 <400> 712 000
	<210> 713 <400> 713 000
40	<210> 714 <400> 714 000
	<210> 715 <400> 715 000
45	<210> 716 <400> 716 000
50	<210> 717 <400> 717 000
	<210> 718 <400> 718

ES 2 732 475 T3

	000
	<210> 719
	<400> 719
	000
5	<210> 720
	<400> 720
	000
	<210> 721
10	<400> 721
	000
	<210> 722
	<400> 722
	000
15	<210> 723
	<400> 723
	000
	<210> 724
	<400> 724
	000
20	<210> 725
	<400> 725
	000
	<210> 726
25	<400> 726
	000
	<210> 727
	<400> 727
	000
30	<210> 728
	<400> 728
	000
	<210> 729
	<400> 729
	000
35	<210> 730
	<400> 730
	000
	<210> 731
40	<400> 731
	000
	<210> 732
	<400> 732
	000
45	<210> 733
	<400> 733
	000
	<210> 734
	<400> 734
	000
50	<210> 735
	<400> 735
	000

ES 2 732 475 T3

	<210> 736 <400> 736 000
5	<210> 737 <400> 737 000
	<210> 738 <400> 738 000
10	<210> 739 <400> 739 000
15	<210> 740 <400> 740 000
	<210> 741 <400> 741 000
20	<210> 742 <400> 742 000
	<210> 743 <400> 743 000
25	<210> 744 <400> 744 000
30	<210> 745 <400> 745 000
	<210> 746 <400> 746 000
35	<210> 747 <400> 747 000
	<210> 748 <400> 748 000
40	<210> 749 <400> 749 000
45	<210> 750 <400> 750 000
	<210> 751 <400> 751 000
50	<210> 752 <400> 752 000
	<210> 753

	<400> 753 000
5	<210> 754 <400> 754 000
	<210> 755 <400> 755 000
10	<210> 756 <400> 756 000
	<210> 757 <400> 757 000
15	<210> 758 <400> 758 000
20	<210> 759 <400> 759 000
	<210> 760 <400> 760 000
25	<210> 761 <400> 761 000
	<210> 762 <400> 762 000
30	<210> 763 <400> 763 000
35	<210> 764 <400> 764 000
	<210> 765 <400> 765 000
40	<210> 766 <400> 766 000
	<210> 767 <400> 767 000
45	<210> 768 <400> 768 000
50	<210> 769 <400> 769 000
	<210> 770 <400> 770

	000
	<210> 771
	<400> 771
	000
5	<210> 772
	<400> 772
	000
	<210> 773
10	<400> 773
	000
	<210> 774
	<400> 774
	000
15	<210> 775
	<400> 775
	000
	<210> 776
	<400> 776
	000
20	<210> 777
	<400> 777
	000
	<210> 778
25	<400> 778
	000
	<210> 779
	<400> 779
	000
30	<210> 780
	<400> 780
	000
	<210> 781
	<400> 781
	000
35	<210> 782
	<400> 782
	000
	<210> 783
40	<400> 783
	000
	<210> 784
	<400> 784
	000
45	<210> 785
	<400> 785
	000
	<210> 786
	<400> 786
	000
50	<210> 787
	<400> 787
	000

	<210> 788 <400> 788 000
5	<210> 789 <400> 789 000
	<210> 790 <400> 790 000
10	<210> 791 <400> 791 000
15	<210> 792 <400> 792 000
	<210> 793 <400> 793 000
20	<210> 794 <400> 794 000
	<210> 795 <400> 795 000
25	<210> 796 <400> 796 000
30	<210> 797 <400> 797 000
	<210> 798 <400> 798 000
35	<210> 799 <400> 799 000
40	<210> 800 <211> 37 <212> PRT <213> Secuencia artificial
	<220> <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético
45	<220> <223> Hidrógeno N-term, Grupo de protección con capuchón N-term o un enlazador a una fracción potenciadora de la duración
	<220> <221> MOD_RES <222> (1)..(1) <223> Puede estar presente o no
50	<220> <221> MOD_RES <222> (21)..(21) <223> Lys, Cys o Asn

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (24)..(24)
 <223> Lys, Cys o Gly

5

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (25)..(25)
 <223> Lys, Cys o Pro

10

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (26)..(26)
 <223> Lys, Cys o Ile

15

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (27)..(27)
 <223> Lys, Cys o Leu

20

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (28)..(29)
 <223> Lys, Cys o Pro

25

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (31)..(31)
 <223> Lys, Cys o Asn

30

<220>
 <223> amino C-term sustituido o no sustituido, alquilamino sustituido o no sustituido, dialquilamino sustituido o no sustituido, cicloalquilamino sustituido o no sustituido, arilamino sustituido o no sustituido, sustituido o

<220>
 <223> cont. de lo anterior; aralquilamino no sustituido, alquiloxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, aralquiloxi o hidroxilo sustituido o no sustituido

<400> 800

Lys	Cys	Asn	Thr	Ala	Thr	Cys	Ala	Thr	Gln	Arg	Leu	Ala	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	
Val	His	Ser	Ser	Xaa	Asn	Phe	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Thr	Xaa	Val
			20					25						30	
Gly	Ser	Asn	Thr	Tyr											
			35												

<210> 801
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35

<220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

40

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 801

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 802

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 802

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Lys Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 803

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 803

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Lys Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 804

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 804

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr

35

5

<210> 805

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 805

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

15

<210> 806

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 806

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Lys Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

25

<210> 807

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

5

<400> 807

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

Arg Ser Ser Asn Asn Leu Gly Pro Val Leu Pro Pro Thr Lys Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 808

<211> 37

<212> PRT

10

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

15

<400> 808

Lys Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu
1 5 10 15

Val His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 809

<211> 36

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

25

<400> 809

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 810
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 810
 Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15
 His Ser Ser Lys Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
 20 25 30
 Ser Asn Thr Tyr
 35

10 <210> 811
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 811
 Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15
 His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Lys Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
 20 25 30
 Ser Asn Thr Tyr
 35

20 <210> 812
 <211> 36
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>
 <223> NH2 C-term

<400> 812

ES 2 732 475 T3

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Pro Thr Lys Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 813

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 813

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Lys Pro Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 814

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 814

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Lys Ile Leu Pro Pro Thr Asn Val Gly
20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
35

<210> 815

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 815

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Lys Pro Pro Thr Asn Val Gly
 20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
 35

5

<210> 816

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 816

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Lys Pro Thr Asn Val Gly
 20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
 35

15

<210> 817

<211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de secuencia artificial: Polipéptido sintético

<220>

<223> NH2 C-term

<400> 817

Cys Asn Thr Ala Thr Cys Ala Thr Gln Arg Leu Ala Asn Phe Leu Val
 1 5 10 15

His Ser Ser Asn Asn Phe Gly Pro Ile Leu Pro Lys Thr Asn Val Gly
 20 25 30

Ser Asn Thr Tyr
 35

25

REIVINDICACIONES

1. Un polipéptido modificado por ingeniería genética que comprende:

un polipéptido con dominio de unión a la albúmina (ABD) y
 un primer dominio hormonal peptídico (HD1) que comprende una leptina, un análogo de leptina que tiene al
 menos un 50 % de identidad de secuencia con la leptina original o un fragmento activo de la misma, en el que
 dicho ABD comprende al menos un 95 % de identidad con SEQ ID NO: 300,
 con la condición de que X_{14} se seleccione entre A, S y C;
 con la condición de que X_7 no sea L, E o D;
 o como alternativa,
 con la condición de que la secuencia de aminoácidos no sea la SEQ ID NO: 679.

2. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un primer enlazador (L1) unido covalentemente a dicho HD1.

3. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 28, SEQ ID NO: 29, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 144, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 146, SEQ ID NO: 664, SEQ ID NO: 665, SEQ ID NO: 666, SEQ ID NO: 667, SEQ ID NO: 668, SEQ ID NO: 669, SEQ ID NO: 670, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 672, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 674, SEQ ID NO: 675, SEQ ID NO: 676, SEQ ID NO: 677 y SEQ ID NO: 680.

4. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el HD1 comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 26, 29 y 33, o una secuencia que tenga al menos un 98 % de identidad con la misma.

5. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X_{14} es S en el ABD.

6. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X_{14} es C en el ABD.

7. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la reivindicación 6, en el que C está conjugado a maleimido-mono-amida-DOTA o al HD1.

8. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el ABD se selecciona entre una cualquiera de SEQ ID NO: 301-342, 349-354, 361-366, 373-378, 385-406, 409-418, 421-430, 433-442, 445-450, 455-460, 462-463, 500-514, 521-532, 536-547, 551-562, 566-577 y 581-592.

9. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el ABD comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada de SEQ ID NO: 313 y 463.

10. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 594 a 663 y 681.

11. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 594-647 y 657-661.

12. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con la reivindicación 11, en el que dicho polipéptido modificado mediante ingeniería genética comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en: SEQ ID NO: 595 y 657.

13. El polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que tiene afinidad por la albúmina sérica con una constante de disociación inferior a aproximadamente 10^{-6} mol/l.

14. Un polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para su uso en un procedimiento para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, comprendiendo dicho procedimiento administrar el polipéptido modificado por ingeniería genética a un sujeto que lo necesite en una cantidad eficaz para tratar dicha enfermedad o dicho trastorno.

15. El polipéptido modificado por ingeniería genética para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en el que dicha enfermedad o dicho trastorno es lipodistrofia, dislipidemia, hiperlipidemia, sobrepeso, obesidad, amenorrea

hipotalámica, enfermedad del Alzheimer, deficiencia de la leptina, enfermedad del hígado graso, diabetes, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), síndrome metabólico X y enfermedad de Huntington.

- 5 16. Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido modificado por ingeniería genética de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
17. Un polinucleótido que codifica el polipéptido modificado por ingeniería genética de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
18. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de la reivindicación 17.
19. Una célula hospedadora que comprende el vector de expresión de la reivindicación 18.
- 10 20. Un procedimiento de preparación del polipéptido modificado por ingeniería genética de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, comprendiendo el procedimiento expresar un polinucleótido que codifique el polipéptido modificado por ingeniería genética o sintetizar el polipéptido mediante la síntesis de péptidos no biológicos.

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
Fórmula i)	LA X3 AK X6 X7 AN X10 ELD X14 YGVSDFYKRLI X26 KAKT VEGVEALK X39 X40 IL X43 X44 LP	300
PP001	LASAKEAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	301
PP002	LASAKEAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	302
PP003	LASAKESANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	303
PP004	LASAKESANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	304
PP005	LASAKSAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	305
PP006	LASAKSAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	306
PP007	LASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	307
PP008	LASAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	308
PP009	LASAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	309
PP010	LASAKESANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	310
PP011	LASAKSAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	311
PP012	LASAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	312
PP013	LAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	313
PP014	LAEAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	314
PP015	LAEAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	315
PP016	LAEAKESANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	316
PP017	LAEAKSAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	317
PP018	LAEAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	318
PP019	LAEAKEAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	319
PP020	LAEAKEAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	320
PP021	LAEAKESANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	321
PP022	LAEAKESANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	322
PP023	LAEAKSAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	323
PP024	LAEAKSAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	324
PP025	LAQAKEAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	325
PP026	LAQAKEAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	326
PP027	LAQAKESANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	327
PP028	LAQAKESANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	328
PP029	LAQAKSAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	329
PP030	LAQAKSAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	330
PP031	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	331
PP032	LAQAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	332

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
PP033	LAQAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	333
PP034	LAQAKESANAELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	334
PP035	LAQAKSAANAELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	335
PP036	LAQAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	336
PP037	LASAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	337
PP038	LASAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	338
PP039	LASAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	339
PP040	LASAKESANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	340
PP041	LASAKSAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	341
PP042	LASAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	342
PP043	LASAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	343*
PP044	LASAKEAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	344*
PP045	LASAKESANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	345*
PP046	LASAKESANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	346*
PP047	LASAKSAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	347*
PP048	LASAKSAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	348*
PP049	LAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	349
PP050	LAEAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	350
PP051	LAEAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	351
PP052	LAEAKESANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	352
PP053	LAEAKSAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	353
PP054	LAEAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	354
PP055	LAEAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	355*
PP056	LAEAKEAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	356*
PP057	LAEAKESANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	357*
PP058	LAEAKESANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	358*
PP059	LAEAKSAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	359*
PP060	LAEAKSAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	360*
PP061	LAQAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	361
PP062	LAQAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	362
PP063	LAQAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	363
PP064	LAQAKESANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	364
PP065	LAQAKSAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	365
PP066	LAQAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	366

*Ejemplo de referencia

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
PP067	LAQAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	367*
PP068	LAQAKEAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	368*
PP069	LAQAKESANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	369*
PP070	LAQAKESANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	370*
PP071	LAQAKSAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	371*
PP072	LAQAKSAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	372*
PP073	LACAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	373
PP074	LACAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	374
PP075	LACAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	375
PP076	LACAKESANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	376
PP077	LACAKSAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	377
PP078	LACAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	378
PP079	LACAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	379*
PP080	LACAKEAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	380*
PP081	LACAKESANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	381*
PP082	LACAKESANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	382*
PP083	LACAKSAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	383*
PP084	LACAKSAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	384*
PP085	LACAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	385
PP086	LACAKEAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	386
PP087	LACAKESANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	387
PP088	LACAKESANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	388
PP089	LACAKSAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	389
PP090	LACAKSAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	390
PP091	LACAKEAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	391
PP092	LACAKEAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	392
PP093	LACAKESANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	393
PP094	LACAKESANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	394
PP095	LACAKSAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	395
PP096	LACAKSAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	396
PP097	LAQAKCAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	397
PP098	LAQAKCAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	398
PP099	LAQAKCSANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	399
PP100	LAQAKCSANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	400

*Ejemplo de referencia

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
PP101	LAQAKCAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	401
PP102	LAQAKCAANSELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	402
PP103	LAQAKCAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	403
PP104	LAQAKCAANSELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	404
PP105	LAQAKCSANSELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	405
PP106	LAQAKCSANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	406
PP107	LAQAKCAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	407*
PP108	LAQAKCAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	408*
PP109	LASAKCAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	409
PP110	LASAKCAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	410
PP111	LASAKCSANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	411
PP112	LASAKCSANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	412
PP113	LASAKCAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	413
PP114	LASAKCAANSELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	414
PP115	LASAKCAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	415
PP116	LASAKCAANSELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	416
PP117	LASAKCSANSELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	417
PP118	LASAKCSANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	418
PP119	LASAKCAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	419*
PP120	LASAKCAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	420*
PP121	LAEAKCAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	421
PP122	LAEAKCAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	422
PP123	LAEAKCSANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	423
PP124	LAEAKCSANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	424
PP125	LAEAKCAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	425
PP126	LAEAKCAANSELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	426
PP127	LAEAKCAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	427
PP128	LAEAKCAANSELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	428
PP129	LAEAKCSANSELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	429
PP130	LAEAKCSANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	430
PP131	LAEAKCAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	431*
PP132	LAEAKCAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	432*
PP133	LACAKCAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	433
PP134	LACAKCAANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	434

*Ejemplo de referencia

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
PP135	LACAKCSANSELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	435
PP136	LACAKCSANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	436
PP137	LACAKCAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	437
PP138	LACAKCAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	438
PP139	LACAKCAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	439
PP140	LACAKCAANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	440
PP141	LACAKCSANSELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	441
PP142	LACAKCSANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	442
PP143	LACAKCAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	443*
PP144	LACAKCAANSELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	444*
PP145	GSLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	445
PP146	GSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	446
PP147	GSLASAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	447
PEP08185	GSLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	448
PP149	GSLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPCG	449
PP150	GSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPCG	450
PP151	GCSLASAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	451*
PP152	GCSLAEAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	452*
PEP07913	GLAEAKVLANRELDKYGVSDYYKLNINNAKTVEGVKALIDEILAALP	453*
PEP06923	GSSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLINKAKTVEGVEALKHILAALP	454*
PEP07271	GSSLASAKEAANAELDAYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	455
PEP07554	GSSLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	456
PEP07912	GLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	457
PEP07914	GLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	458
PEP07911	GLASAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	459
PEP07834	ALASAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	460
PEP07844	GSSLASAKEAANAELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	461*
PEP07983	GSLASAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	462
PEP07986	GSLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	463
PP013+NtermS	SLAEAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	500
501	LAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	501
501+NtermS	SLAEAKEAANAELDCYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALPG	502
503	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	503
503+NtermS	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	504

*Ejemplo de referencia

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
503+NtermGS	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	505
506	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	506
506+NtermS	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	507
506+NtermGS	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	508
509	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	509
509+NtermS	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	510
509+NtermGS	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	511
512	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	512
512+NtermS	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	513
512+NtermGS	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	514
515	LAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	515*
515+NtermS	SLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	516*
515+NtermGS	GSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAALP	517*
518	LAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	518*
518+NtermS	SLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	519*
518+NtermGS	GSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	520*
521	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	521
521+NtermS	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	522
521+NtermGS	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	523
524	LAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	524
524+NtermS	SLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	525
524+NtermGS	GSLAQAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	526
527	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	527
527+NtermS	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	528
527+NtermGS	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	529
530	LAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	530
530+NtermS	SLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	531
530+NtermGS	GSLAQAKEAANAELDSYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKDAILAALP	532
533	LAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	533*
533+NtermS	SLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	534*
533+NtermGS	GSLAEAKVLANRELDKYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	535*
536	LAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	536
536+NtermS	SLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	537
536+NtermGS	GSLAEAKEAANRELDYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	538

*Ejemplo de referencia

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
539	LAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	539
539+NtermS	SLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	540
539+NtermGS	GSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	541
542	LAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	542
542+NtermS	SLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	543
542+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	544
545	LAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	545
545+NtermS	SLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	546
545+NtermGS	GSLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIEKAKTVEGVEALKEAILAALP	547
548	LAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	548*
548+NtermS	SLAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	549*
548+NtermGS	GSLAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	550*
551	LAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	551
551+NtermS	SLAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	552
551+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	553
554	LAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	554
554+NtermS	SLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	555
554+NtermGS	GSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	556
557	LAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	557
557+NtermS	SLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	558
557+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	559
560	LAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	560
560+NtermS	SLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	561
560+NtermGS	GSLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILASLP	562
563	LAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	563*
563+NtermS	SLAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	564*
563+NtermGS	GSLAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	565*
566	LAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	566
566+NtermS	SLAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	567
566+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	568
569	LAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	569
569+NtermS	SLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	570
569+NtermGS	GSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	571
572	LAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	572

*Ejemplo de referencia

Figura 1A

ABD	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO informal:
572+NtermS	SLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	573
572+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	574
575	LAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	575
575+NtermS	SLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	576
575+NtermGS	GSLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILAELP	577
578	LAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	578*
578+NtermS	SLAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	579*
578+NtermGS	GSLAEAKVLANRELD KYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	580*
581	LAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	581
581+NtermS	SLAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	582
581+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD AYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	583
584	LAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	584
584+NtermS	SLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	585
584+NtermGS	GSLAQAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	586
587	LAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	587
587+NtermS	SLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	588
587+NtermGS	GSLAEAKEAANRELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	589
590	LAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	590
590+NtermS	SLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	591
590+NtermGS	GSLAQAKEAANAELD SYGVSDFYKRLIDKAKTVEGVEALKDAILKALP	592
593	LAEAKVLANRELD KYGVSDYYKNLINNAKTVEGVKALIDEILAALP	593*

*Ejemplo de referencia

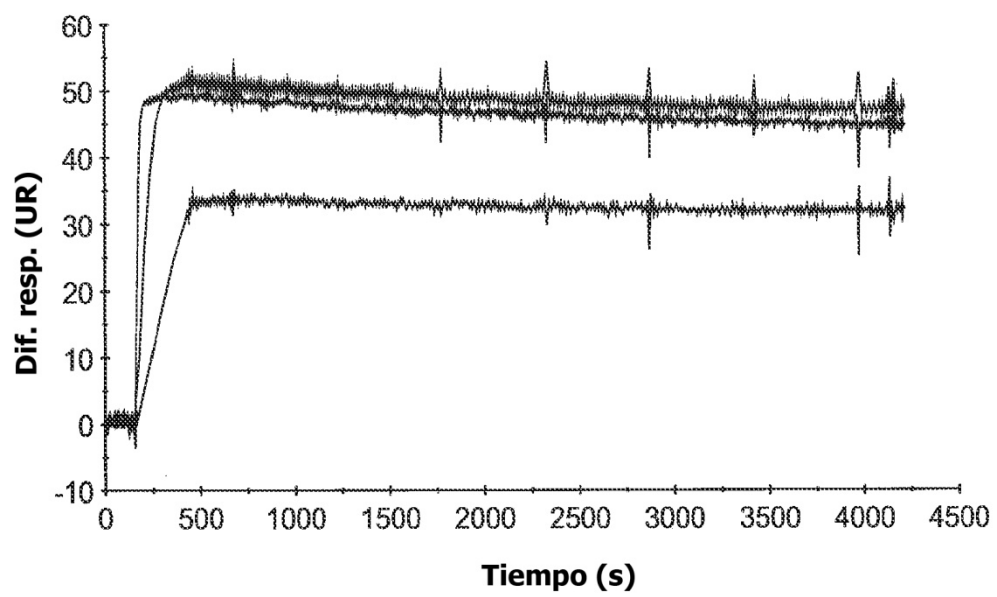


Figura 2



Figura 3A

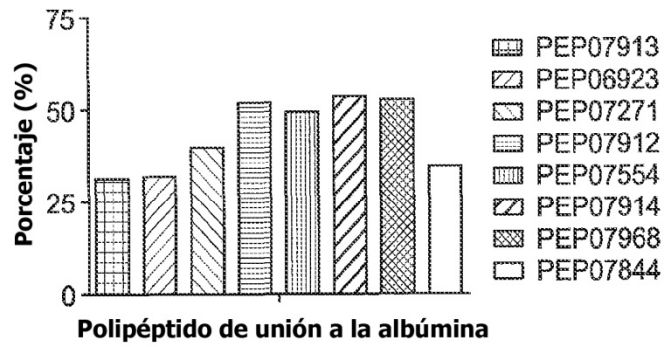


Figura 3B



Figura 3C

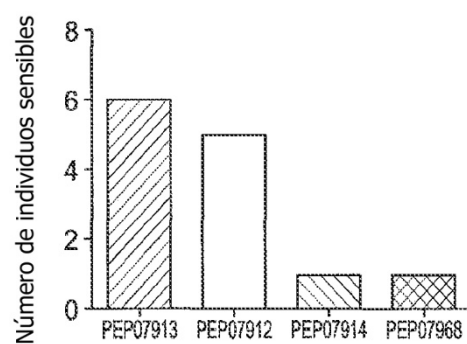


Figura 4A

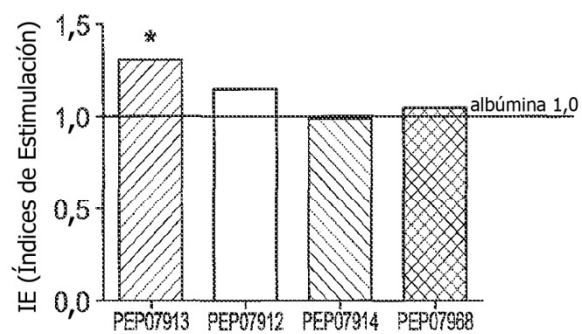


Figura 4B

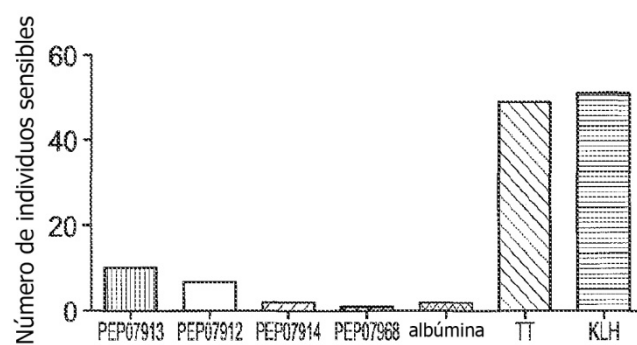


Figura 4C

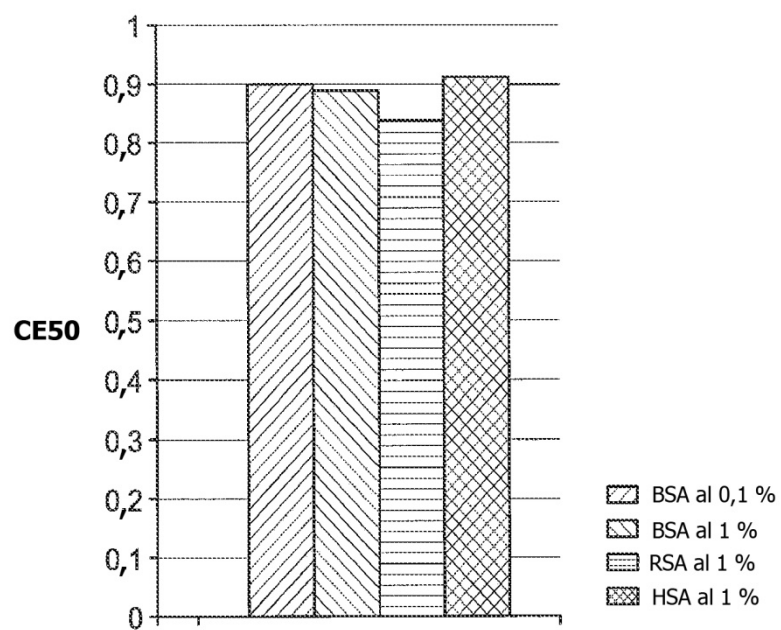
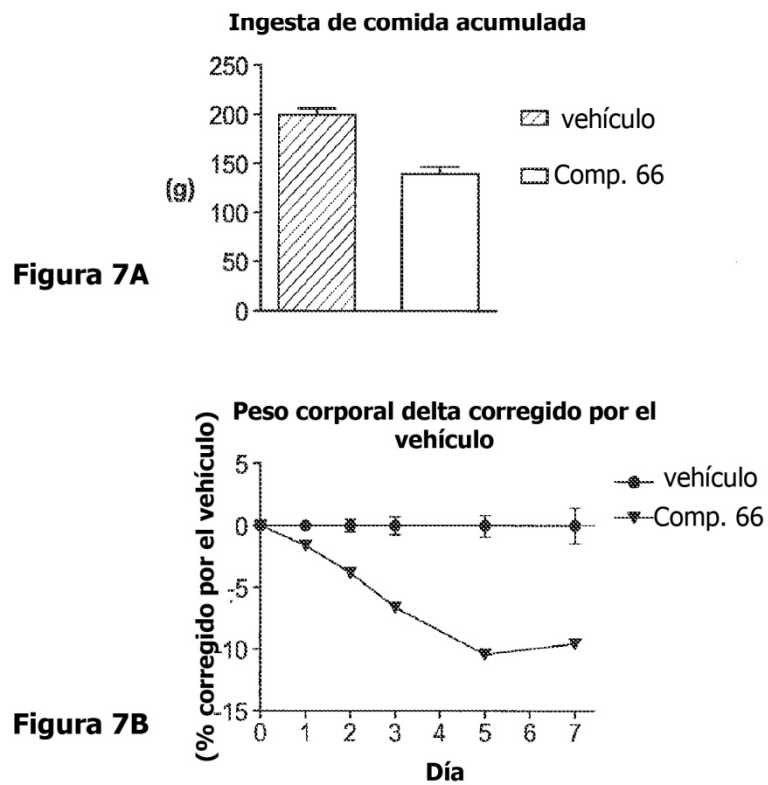
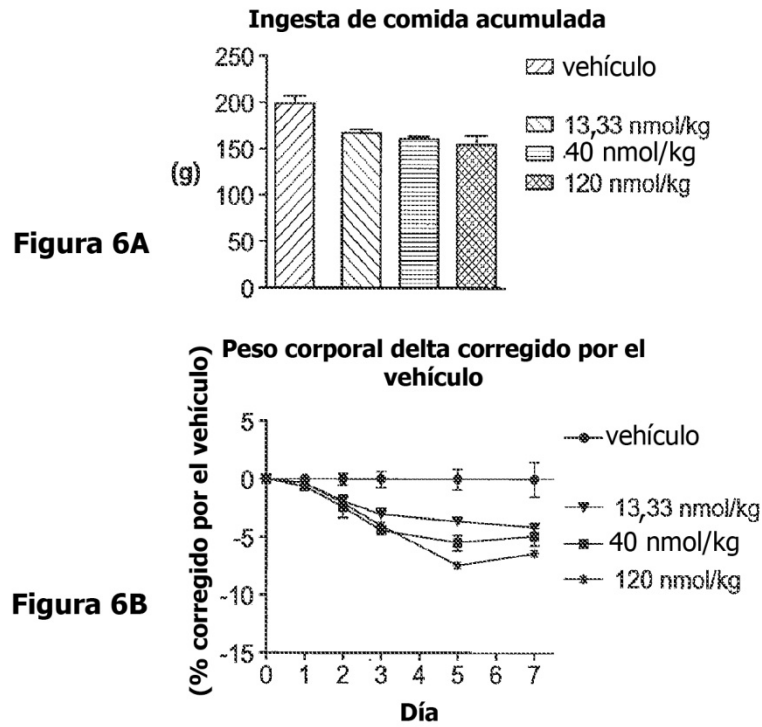


Figura 5



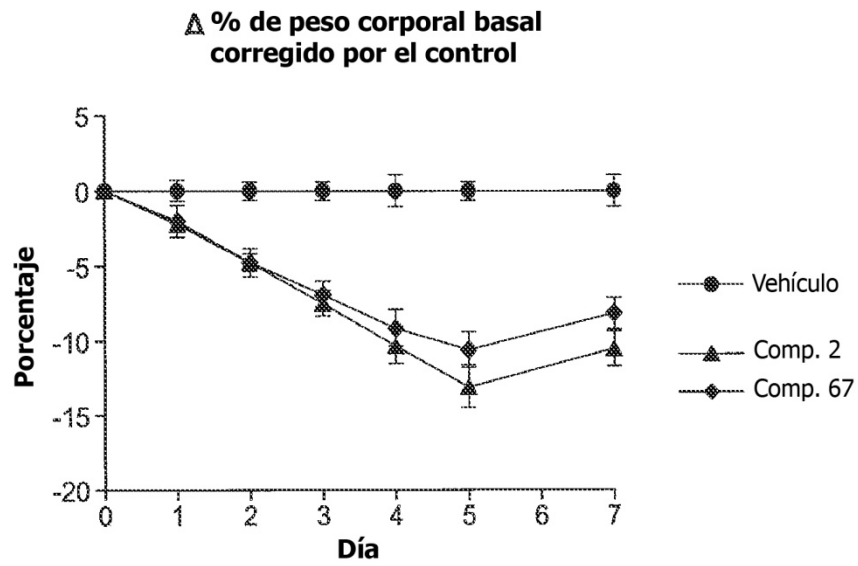


Figura 8

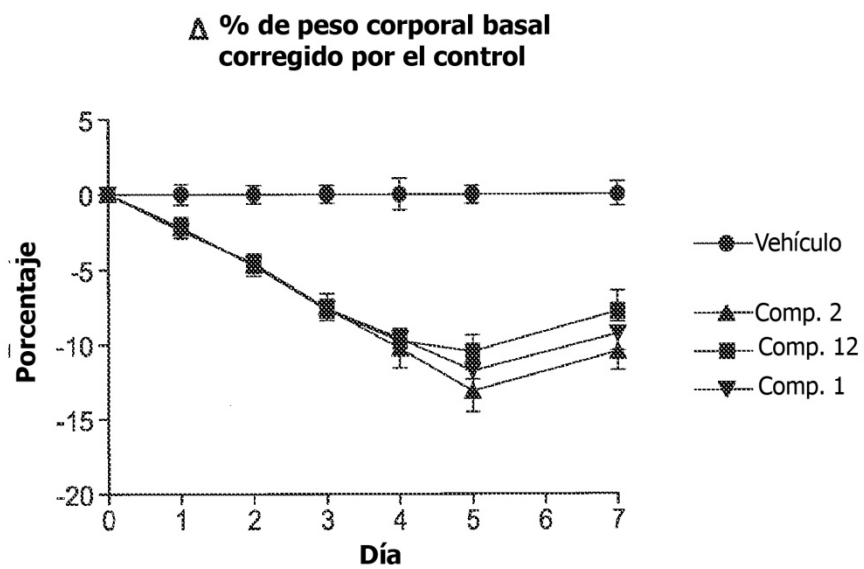


Figura 9

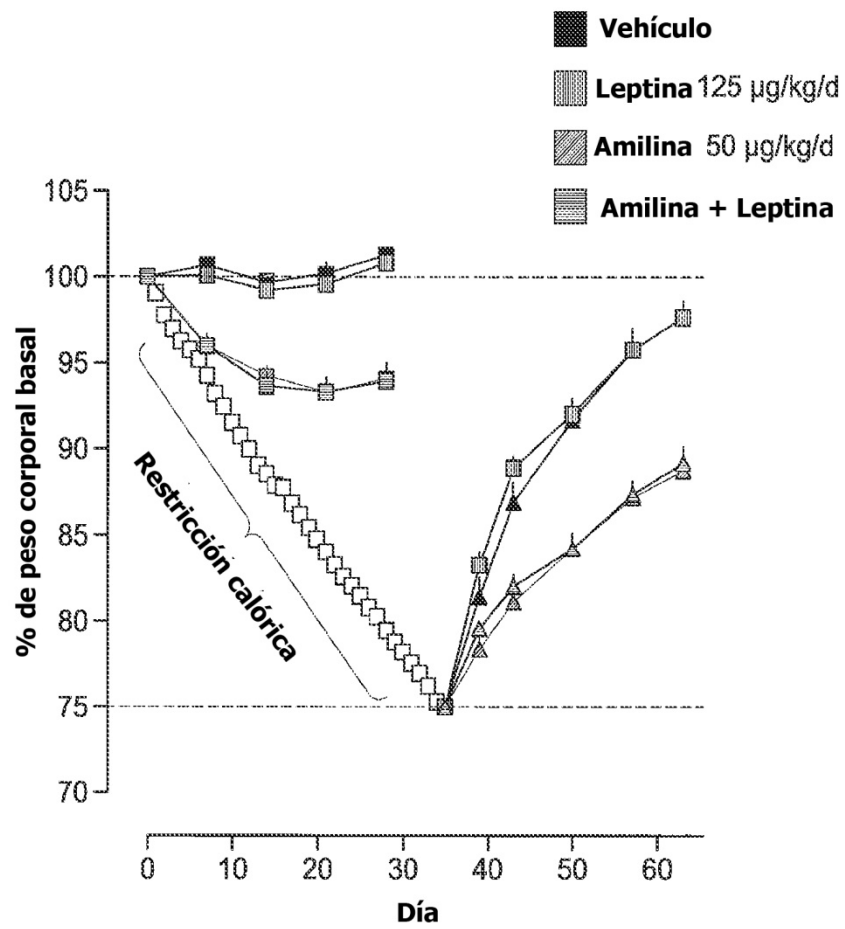


Figura 10

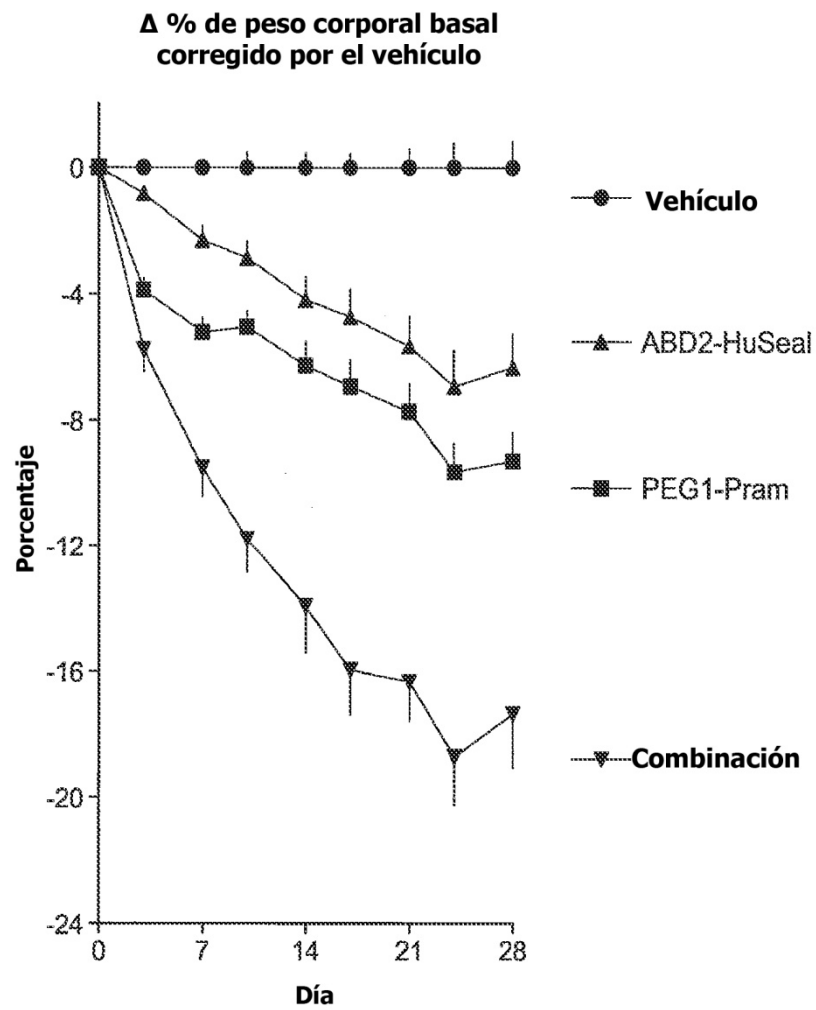


Figura 11

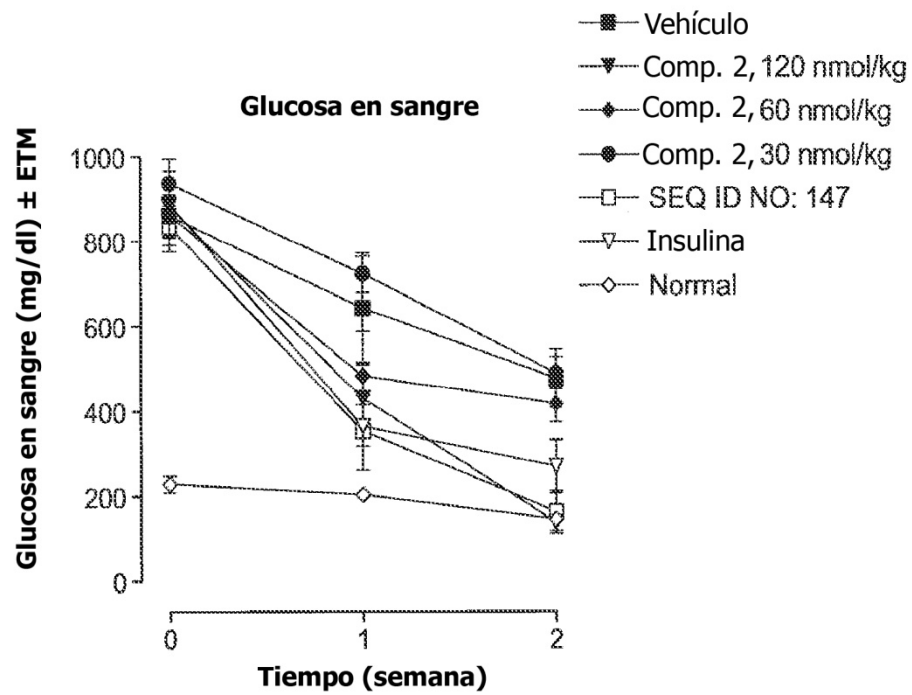


Figura 12A

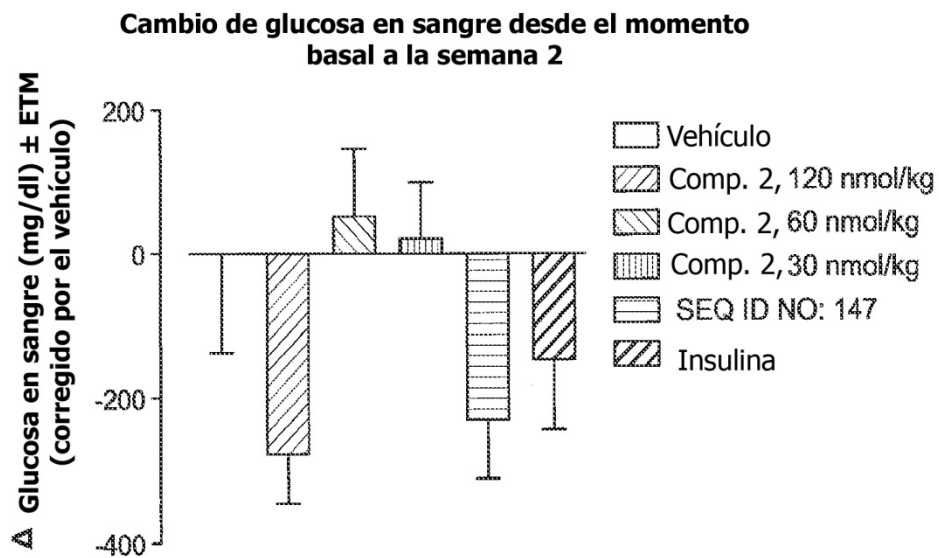


Figura 12B

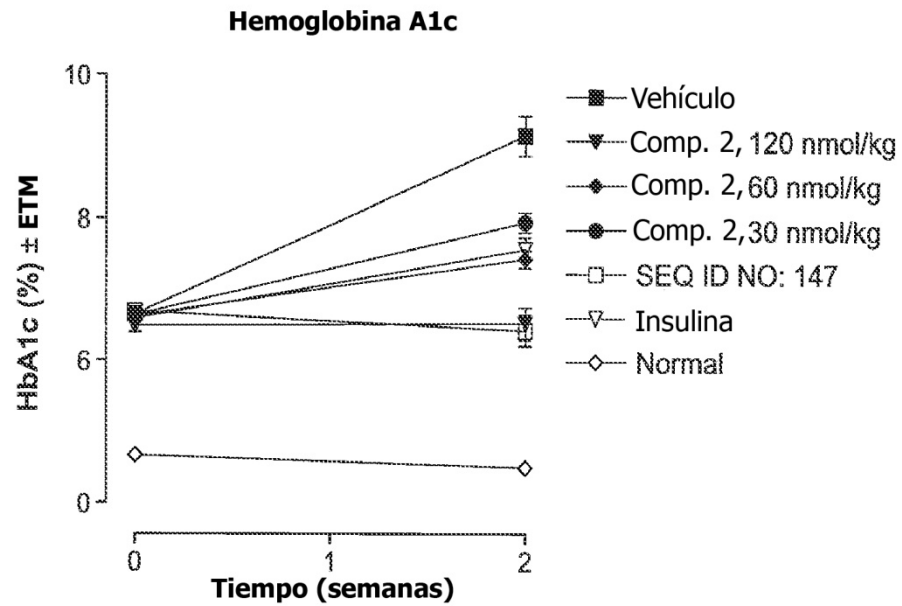


Figura 13A

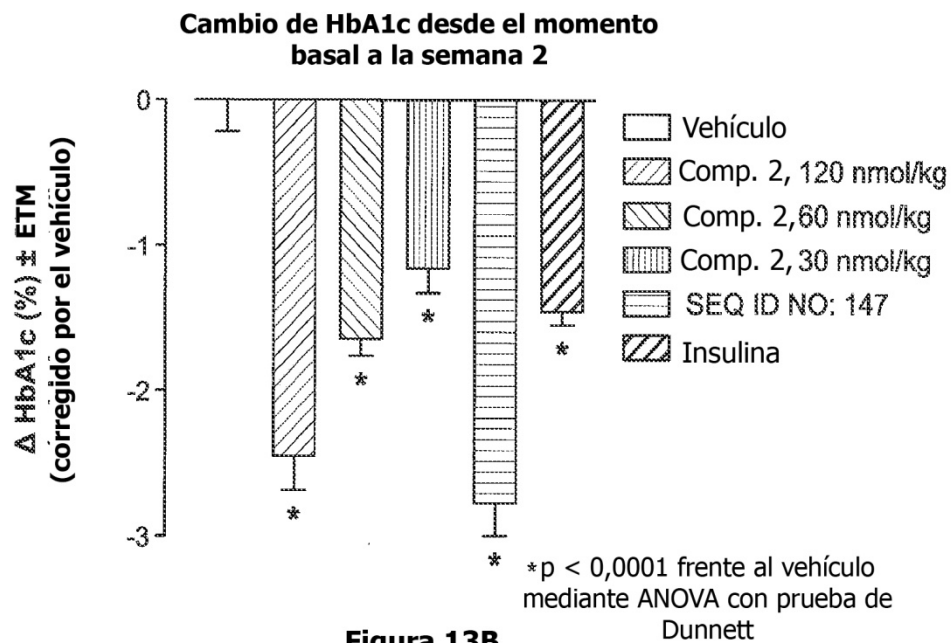
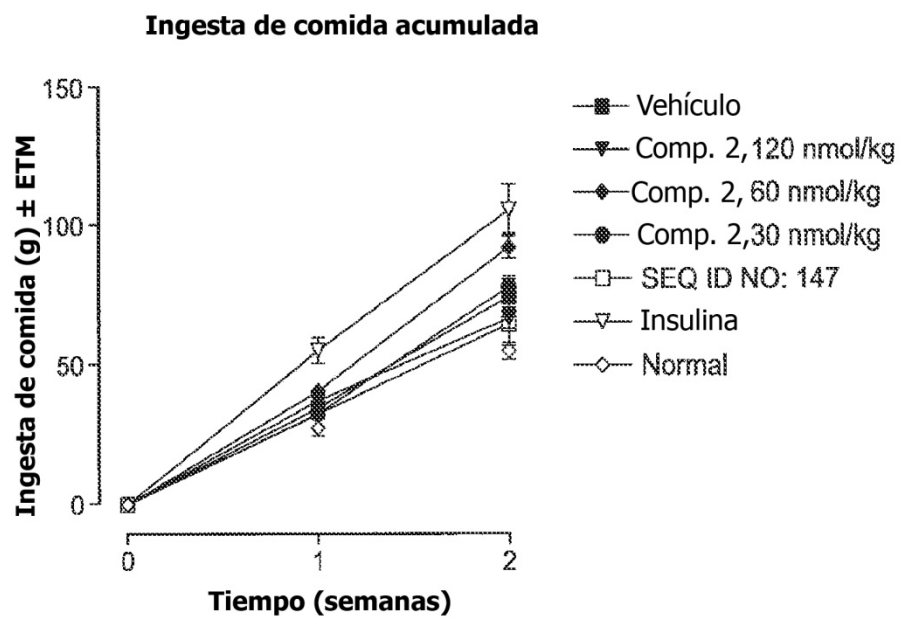
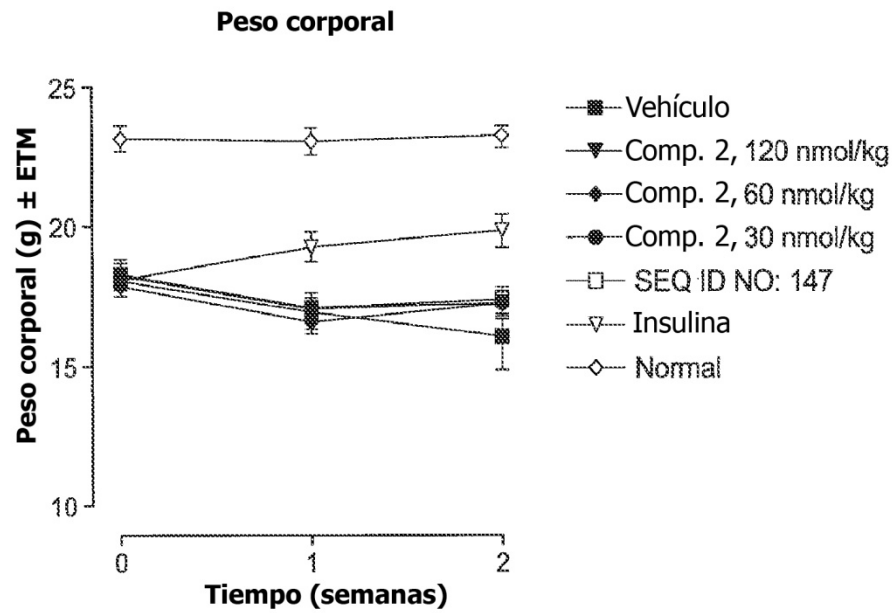


Figura 13B



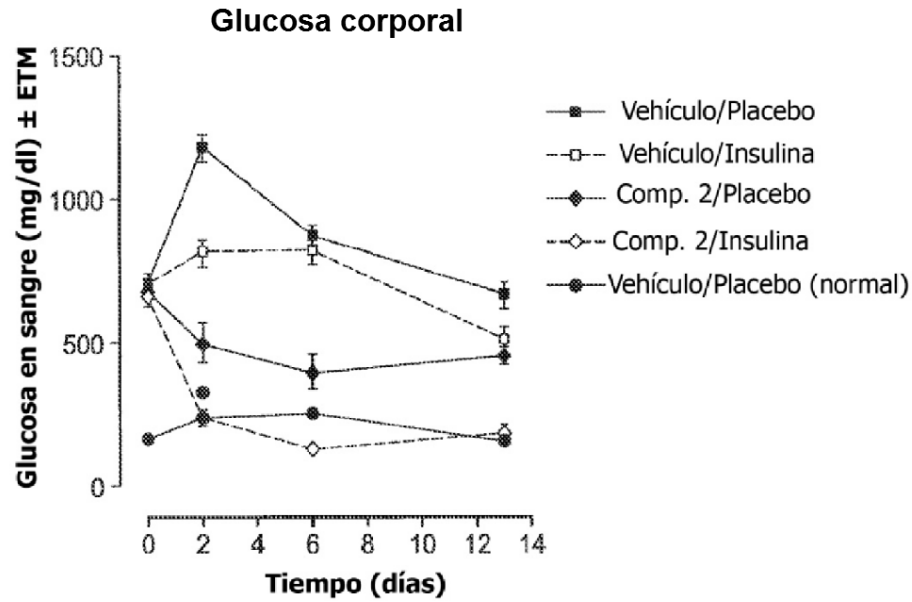


Figura 15A

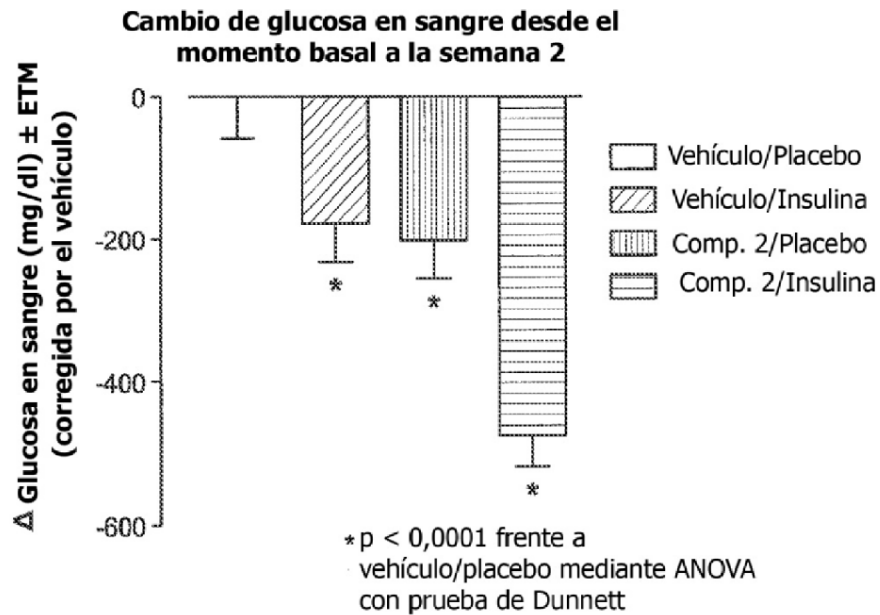


Figura 15B

