

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 736 121**

51 Int. Cl.:

C07K 16/46	(2006.01)	A61K 39/00	(2006.01)
C07K 16/30	(2006.01)		
C07K 14/56	(2006.01)		
A61K 39/395	(2006.01)		
A61K 38/21	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		
A61K 45/06	(2006.01)		
C07K 16/28	(2006.01)		
A61K 47/68	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.05.2015 PCT/IB2015/001600**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181641**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.05.2015 E 15799475 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3137505**

54 Título: **Combinación de lenalidomida y constructo polipeptídico, y usos de los mismos**

30 Prioridad:

01.05.2014 US 201461986913 P

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

26.12.2019

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICALS AUSTRALIA PTY LTD
(100.0%)
Level 2, 37 Epping Road
Macquarie Park, NSW 2113, AU**

72 Inventor/es:

**POGUE, SARAH L.;
WILSON, DAVID S.;
DOYLE, ANTHONY GERARD y
BEHRENS, COLLETTE JANE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 736 121 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

Combinación de lenalidomida y constructo polipeptídico, y usos de los mismos

5 **Referencia a un listado de secuencias**

La presente solicitud incluye un listado de secuencias presentado electrónicamente como el archivo de texto SEQ_LST_Lenalidomide_ST25.TXT, creado el 1 de mayo de 2015, con un tamaño de 284.000 bytes.

10 **Campo**

La presente exposición se refiere de manera general al campo del tratamiento del cáncer. Más específicamente, la presente exposición se refiere a una terapia del cáncer que combina sinérgicamente lenalidomida o pomalidomida con un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado. La terapia de combinación sustancialmente potencia la inhibición o retraso del crecimiento tumoral respecto a la inhibición o retraso del crecimiento tumoral mostrado por la administración de lenalidomida, pomalidomida o el constructo solo. Además, la terapia de combinación puede superar la resistencia a la lenalidomida o la resistencia a la pomalidomida.

20 **Antecedentes**

Diversas publicaciones, incluyendo patentes, solicitudes publicadas de patente, artículos técnicos, artículos académicos y números de acceso génico o proteico, se citan en toda la especificación. CD38 es una glucoproteína transmembranal de tipo II de 46 kDa que participa en la señalización transmembranal y la adhesión celular. También es conocido como ADP ribosa cíclica hidrolasa porque puede transformar NAD⁺ y NADP⁺ en ADPRc, ADPR y NAADP, dependiendo del pH extracelular. Estos productos inducen la movilización de Ca²⁺ dentro de la célula, que puede conducir a la fosforilación de la tirosina y a la activación de la célula. CD38 también es un receptor que puede interactuar con un ligando, CD31. La activación del receptor mediante CD31 conduce a sucesos intracelulares, incluyendo la movilización de Ca²⁺, la activación celular, la proliferación, la diferenciación y la migración.

30 CD38 se expresa a niveles elevados sobre la superficie de las células de mieloma múltiple, en la mayoría de casos leucemias linfoblásticas agudas (LLA) de los linajes T y B, algunas leucemias mielocíticas agudas, linfoma celular del centro folicular y linfomas linfoblásticos T. CD38 también se expresa en las células de leucemia linfoblástica crónica del linaje B (LLC-B). En algunos casos, los pacientes de LLC-B que se presentan con un clon CD38⁺ se caracterizan por un curso clínico desfavorable, con un estadio más avanzado de la enfermedad, poca sensibilidad a la quimioterapia y un tiempo de supervivencia más corto.

Los interferones, y en particular IFN-alfa, son capaces de incrementar la apoptosis y reducir la proliferación de determinadas células de cáncer. La FDA ha aprobado IFN-alfa para el tratamiento de varios cánceres, incluyendo melanoma, carcinoma de células renales, linfoma de células B, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica (LMC) y leucemia de células pilosas. El efecto directo de IFN-alfa sobre las células tumorales está mediado por la unión de IFN-alfa directamente al receptor de IFN de tipo I sobre dichas células y la estimulación de la apoptosis, la diferenciación terminal y/o la proliferación reducida. Además, entre los efectos indirectos de IFN-alfa sobre las células no de cáncer está la capacidad de estimular el sistema inmunológico, que puede producir un efecto anticáncer adicional causando que el sistema inmunológico rechace el tumor. IFN-alfa también muestra la capacidad de inhibir la angiogénesis tumoral y, de esta manera, puede inhibir el crecimiento tumoral mediante ayuno metabólico.

Las actividades antitumorales directas de IFN-alfa están mediadas por receptores de interferón de tipo I sobre la superficie de las células de cáncer, que, al ser estimuladas, inician diversas rutas de transducción de señales que conducen a una proliferación y/o inducción reducidas de la diferenciación terminal o apoptosis. Sin embargo, el receptor de interferón de tipo I también se encuentra presente en la mayoría de células no cancerosas. La activación del receptor de tipo I sobre las células no cancerosas por IFN-alfa causa la expresión de numerosas citoquinas y quimioquinas proinflamatorias, conduciendo a toxicidad sistémica no deseable. Dicha toxicidad puede causar síntomas de tipo gripe graves, lo que evita la administración en un sujeto de IFN-alfa a niveles que ejercen la máxima actividad antiproliferativa y proapoptótica sobre las células de cáncer.

En general, IFN puede dirigirse a células de cáncer, por ejemplo mediante la unión a un anticuerpo director o fragmento director del mismo. Aunque este enfoque puede resultar en un incremento de la actividad de IFN contra las células de cáncer, no resuelve por completo la cuestión de la actividad no deseada de IFN sobre las células sanas. La fusión de IFN-alfa con el extremo C-terminal de la cadena pesada de una IgG puede, por ejemplo, prolongar la semivida de IFN-alfa, lo que puede prolongar sucesos adversos no deseables. De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad de mejorar el perfil de toxicidad sistémica del interferón, conservando simultáneamente uno o más de sus efectos antitumorales. Tanto la lenalidomida como la pomalidomida son moduladores inmunológicos de molécula pequeña y derivados del fármaco anti-mieloma múltiple talidomida. Tanto la lenalidomida como la pomalidomida se utilizan en el tratamiento y mantenimiento de determinados cánceres, incluyendo el mieloma múltiple y el linfoma. En muchos casos, los tumores que inicialmente son sensibles a la lenalidomida o a la pomalidomida, se vuelven resistentes o refractarios a dichos agentes. En otros casos, los tumores no responden a la terapia de lenalidomida o de pomalidomida. Existe

una necesidad en la técnica de superar la resistencia a lenalidomida o pomalidomida o de potenciar la actividad de la lenalidomida o pomalidomida, y potencialmente proporciona terapias en las que los pacientes no sensibles pueden llegar a responder a la terapia de lenalidomida o pomalidomida.

- 5 El documento nº WO 2013/059885 da a conocer un constructo polipeptídico que comprende un ligando de señalización peptídico o polipeptídico unido a un anticuerpo o parte de unión a antígeno del mismo que se une a un antígeno asociado a la superficie celular, en el que el ligando comprende por lo menos una sustitución o delección de aminoácido que reduce su potencia sobre células que no expresan dicho antígeno.

10 Descripción resumida

La invención proporciona una combinación de:

- 15 (i) un constructo que comprende un anticuerpo que se une específicamente a CD38 y que comprende la RDC1, RDC2 y RDC3 de cadena pesada de SEC ID nº 18 y la RDC1, RDC2 y RDC3 de cadena ligera de SEC ID nº 22 y que se encuentra fusionado con un interferón alfa 2b atenuado y
 (ii) lenalidomida o pomalidomida, para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

En la presente memoria se dan a conocer métodos para tratar tumores.

25 Los métodos pueden comprender la administración en un sujeto que presenta un tumor un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado en una cantidad eficaz para tratar el tumor y lenalidomida en una cantidad eficaz para tratar el tumor o administrar en un sujeto que presenta un tumor un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado en una cantidad eficaz para tratar el tumor y pomalidomida en una cantidad eficaz para tratar el tumor. El constructo puede potenciar la actividad antitumoral de la lenalidomida o puede potenciar la actividad antitumoral de la pomalidomida, y/o la lenalidomida o pomalidomida puede potenciar la actividad antitumoral del constructo. La cantidad eficaz preferentemente es una cantidad con la que ambos actúan sinérgicamente inhibiendo y/o retrasando sustancialmente el crecimiento tumoral en comparación con el crecimiento tumoral tras la administración de sólo lenalidomida o pomalidomida o constructo. La administración elimina tumores establecidos y/o inhibe el reestablecimiento tumoral. El sujeto puede ser cualquier mamífero, preferentemente es un primate, y lo más preferentemente es un ser humano. Preferentemente, la cantidad del constructo y la cantidad de lenalidomida o pomalidomida resulta suficiente para que el constructo y la lenalidomida o la pomalidomida actúen sinérgicamente en su efecto terapéutico. Cada uno del constructo y la lenalidomida o la pomalidomida pueden estar comprendidos en una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable, aunque el constructo y la lenalidomida o pomalidomida pueden estar comprendidos en composiciones separadas. El constructo y la lenalidomida o pomalidomida pueden administrarse de manera sustancialmente simultánea, o pueden administrarse secuencialmente. La administración puede ser por vía intravenosa (p.ej., constructo) u oral (p.ej., lenalidomida o pomalidomida) y puede ser bajo la dirección de un médico. Se cree que el constructo permanece en circulación durante más tiempo que la lenalidomida o la pomalidomida, de manera que el régimen terapéutico puede comprender una administración más frecuente de lenalidomida o pomalidomida respecto a la administración del constructo. Según dichos métodos, el constructo puede comprender cualquier anticuerpo anti-CD38 y cualquier molécula de interferón alfa-2b atenuado indicado o ejemplificado en la presente memoria.

50 El tumor comprenderá células tumorales expresantes de CD38. El tumor comprende linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda. Cualquiera de tales tumores puede ser sensible a lenalidomida o pomalidomida solo o ser resistente a lenalidomida o pomalidomida sola, de manera que la terapia de combinación produce un beneficio terapéutico en el sujeto. El mieloma múltiple resulta altamente preferente.

55 La invención se refiere a la utilización de un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida como terapia de combinación en el tratamiento de linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

60 El constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado es preferentemente una proteína de fusión que comprende una parte de anticuerpo anti-CD38 que comprende una cadena pesada y una cadena ligera, y una parte de IFN alfa-2b atenuado, preferentemente con el extremo C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo anti-CD38 fusionado con el extremo N-terminal de IFN alfa-2b atenuado directamente mediante un enlace peptídico. En algunos aspectos, el extremo C-terminal de la cadena pesada del anticuerpo anti-CD38 se fusiona con el extremo N-terminal de IFN alfa-2b atenuado mediante un péptido conector de cinco o más aminoácidos y, de acuerdo con lo anterior, el constructo comprende además un péptido de unión.

Dado a conocer en la presente memoria, la parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 17 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21, opcionalmente con la condición de que SEC ID nº 17, excluya la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 24 y SEC ID nº 21, excluya la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 25. Las parejas de región variable de cadena pesada y región variable de cadena ligera pueden seleccionarse de las parejas indicadas en cualquiera de las Tablas 1 a 4 de la presente exposición.

La parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22. Dado a conocer en la presente memoria, el anticuerpo anti-CD38 puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 19 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21, opcionalmente con la condición de que SEC ID nº 21, excluya la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 25. En algunos aspectos, dado a conocer en la presente memoria, la parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 20 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 23.

La parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 26, SEC ID nº 27 ó SEC ID nº 28. La parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29 o SEC ID nº 30. Cualquiera de las SEC ID nº 26, 27 o 28 puede emparejarse con cualquiera de las SEC ID nº 29 o 30. En aspectos altamente preferentes, la parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29.

Dado a conocer en la presente memoria, el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado comprende un polipéptido de fusión de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b aglucosilado atenuado con cadena pesada, que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 216 y una cadena ligera de anticuerpo anti-CD38 que comprende una región variable que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29. En algunos aspectos, la cadena ligera presenta la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 217 (regiones variables y constantes).

La parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región constante de IgG1 humana. En algunos aspectos preferentes, la parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender una región constante de IgG4 humana. Resulta preferente que el anticuerpo comprenda una región constante de IgG4 o una región constante de IgG1 manipulada para anular la unión de FcR a fin de evitar funciones efectoras medidas por el anticuerpo, lo que se cree que proporciona una ventaja en evitar la unión de anticuerpo mediada por receptor de Fc no específico y la consiguiente toxicidad mediada por IFN sobre las células no diana del anticuerpo.

La región constante de IgG1 humana puede comprender opcionalmente una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256 según el sistema de numeración de la UE. La región constante de IgG4 humana puede comprender opcionalmente una prolina en la posición 228 según el sistema de numeración de la UE, y opcionalmente comprende además una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256 según el sistema de numeración de la UE. La parte de anticuerpo anti-CD38 del constructo puede comprender un Fab.

La parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo puede ser un interferón alfa-2b humano atenuado. La parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo puede comprender la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7, SEC ID nº 8, SEC ID nº 211, SEC ID nº 212, SEC ID nº 213, SEC ID nº 214 ó SEC ID nº 215. La parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo puede incluir un truncado N-terminal de 23 aminoácidos (SEC ID nº 4). La parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo preferentemente incluye un truncado N-terminal de 23 aminoácidos con una sustitución A145D (SEC ID nº 5) o una sustitución A145G (SEC ID nº 7). Dado a conocer en la presente memoria, la parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo puede estar aglucosilado, por ejemplo un interferón alfa-2b humano truncado (truncado N-terminal de 23 aminoácidos) con una delección o sustitución de aminoácido en la posición 106, que preferentemente es una sustitución T106A, pero puede comprender otras sustituciones adecuadas para eliminar el sitio de glucosilación (SEC ID nº 214). En algunos aspectos preferentes, la parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo incluye la sustitución T106A y la sustitución A145D (SEC ID nº 212) o una sustitución A145G (SEC ID nº 213). En algunos aspectos, dado a conocer en la presente memoria, la parte de interferón alfa-2b atenuado del constructo incluye una delección de T106 (SEC ID nº 215).

Dado a conocer en la presente memoria, el método puede utilizarse para tratar el mieloma múltiple en un sujeto humano. En algunos aspectos, los métodos pueden comprender la administración en el sujeto de lenalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29 y una región constante de IgG4, y que comprende una molécula de IFN alfa-2b atenuado que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 212 o SEC ID nº 213. En algunos aspectos, los

métodos pueden comprender la administración en el sujeto de pomalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29 y una región constante de IgG4, y que comprende una molécula de IFN alfa-2b atenuado que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 212 o SEC ID nº 213.

Se proporciona además una combinación de lenalidomida o pomalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda. Se proporciona además una combinación de lenalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda. Se proporciona además una combinación de pomalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

Breve descripción de los dibujos

La fig. 1 muestra la mediana de volumen tumoral en ratones SCID con un xenoinjerto tumoral de mieloma múltiple como función del tiempo tras el tratamiento con un control de vehículo, un interferón-alfa-2b (IFN-alfa) no atenuado libre, un constructo que incluye un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón alfa-2b atenuado (145D) solo, lenalidomida sola, una combinación de interferón-alfa no atenuado libre y lenalidomida, o una combinación del constructo de fusión de anti-CD38-interferón alfa atenuado y lenalidomida. El constructo de fusión de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa atenuado se administró a una dosis que generó una inhibición tumoral submáxima. Se administró interferón de tipo salvaje a una dosis de 0,5 mg/kg, que es equivalente en cantidad molar a la cantidad de interferón administrada como componente del constructo de anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado. Se administró lenalidomida diariamente durante 21 días a una dosis de 25 mg/kg mediante inyección intraperitoneal.

La fig. 2 muestra el volumen tumoral en ratones SCID con un xenoinjerto tumoral de mieloma múltiple como función del tiempo tras el tratamiento con un control de vehículo, un constructo de un anticuerpo de isotipo correspondiente (el mismo isotipo que el anticuerpo anti-CD38 de la fig. 1) dirigido contra un antígeno irrelevante fusionado con interferón alfa atenuado (145D), o una combinación de constructo de fusión de anticuerpo de isotipo correspondiente-interferón alfa atenuado y lenalidomida. Ninguno de dichos agentes o combinación de agentes fue capaz de evitar el crecimiento tumoral, aunque la lenalidomida sola o en combinación con un constructo de fusión irrelevante retrasó la aparición de crecimiento tumoral rápido.

La fig. 3A-3J muestra los volúmenes tumorales en ratones SCID individuales con xenoinjerto tumoral de mieloma múltiple NCI-H929 como función del tiempo tras el tratamiento con un control de vehículo, lenalidomida sola diariamente a una dosis de 25 mg/kg mediante inyección intraperitoneal durante 21 días, un anticuerpo anti-CD38 (A10.21) fusionado con un interferón alfa-2b humano aglucosilado atenuado (T106A) una dosis o frecuencia de dosis para la inhibición tumoral submáxima, o diversas combinaciones de lenalidomida y anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón aglucosilado atenuado a dosis o frecuencias de dosis para la inhibición tumoral submáxima tal como se define en la Tabla 5.

La fig. 4 muestra los efectos sobre la supervivencia (gráfico de Kaplan-Meier) de la combinación de niveles de dosis subóptimos o intervalos de dosis de un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón-alfa-2b aglucosilado atenuado y lenalidomida en ratones SCID en los que se ha implantado la línea celular de mieloma humano NCI-H929.

La fig. 5 muestra la mediana de volumen tumoral en ratones SCID con un xenoinjerto tumoral de mieloma múltiple como función del tiempo tras el tratamiento con un control de vehículo, un constructo que incluye un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón alfa-2b atenuado (145D), pomalidomida sola, una combinación de interferón-alfa y pomalidomida, o una combinación del constructo de fusión de anti-CD38-interferón alfa atenuado y pomalidomida. El tratamiento con anti-CD38-IFN-alfa2b atenuado solo causó un encogimiento robusto de los tumores que fue estable durante todo el estudio, aunque los animales tratados con el constructo solo mostraron cierto nuevo crecimiento tumoral en 7 de los 10 ratones durante el tratamiento. La combinación de pomalidomida y anti-CD38-IFN alfa2b atenuado también fue capaz de encoger tumores, pero un número sustancialmente inferior de ratones (4 de 10 ratones) mostraron nuevo crecimiento tumoral durante el tratamiento.

Descripción detallada

Se utilizan diversos términos referentes a aspectos de la exposición durante toda la especificación y reivindicaciones. Tales términos presentan su significado ordinario en la técnica, a menos que se indique lo contrario. Otros términos definidos específicamente deben interpretarse de una manera consistente con la definición proporcionada en la presente memoria.

Los términos sujeto y paciente se utilizan intercambiamente e incluyen cualesquiera mamíferos, incluyendo

mamíferos de compañía y de granja, así como roedores, incluyendo ratones, conejos y ratas, y otros roedores. Resultan más preferentes los primates no humanos, tales como los monos *Cynomolgus*, y los seres humanos resultan altamente preferentes.

5 Una molécula, tal como un anticuerpo, ha sido “aislada” en el caso de que haya sido alterada y/o extraída de su medio natural por intervención humana.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las formas singulares “un” o “una” y “el” o “la” incluyen los referentes plurales, a menos que se indique expresamente lo contrario.

10 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “resistencia” respecto a cualquier cáncer, tumor, neoplasia maligna o premaligna indicada en la presente memoria, se refiere a que el cáncer, tumor, neoplasia maligna o premaligna es refractario, no responde o no resulta totalmente eliminado por el tratamiento con lenalidomida o pomalidomida, y/o por el tratamiento con el constructo de CD38-IFN alfa-2b atenuado. La resistencia puede producirse al inicio del tratamiento o puede consolidarse durante el tratamiento tras un periodo de sensibilidad positiva.

15 El término “sinergia” o tal como se utiliza en la presente memoria con respecto a los efectos de tratamiento tumoral de la combinación de lenalidomida o pomalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado (p.ej., tratamiento tumoral sinérgico), comprende la inhibición del crecimiento tumoral, incluyendo la supresión tumoral, el retraso del crecimiento o nuevo crecimiento tumoral, y/o la eliminación sustancial de tumores establecidos, e incluyendo la inhibición del reestablecimiento del tumor tras el cese del tratamiento, que es significativamente superior en términos de la cantidad, grado, nivel de inhibición y/o tasa, y/o significativamente más prolongado en términos del tiempo de reestablecimiento inhibido respecto a los efectos de tratamiento tumoral de la lenalidomida o pomalidomida o del constructo anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado solo, o respecto a un efecto de tratamiento tumoral aditivo de los agentes aislados. De esta manera, una “cantidad sinérgicamente eficaz” de lenalidomida o pomalidomida o una “cantidad sinérgicamente eficaz” de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado es una cantidad a la que se produce la “sinergia” de la lenalidomida o pomalidomida y un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado, incluyendo una cantidad a la que ambos agentes actúan sinérgicamente para inhibir, retrasar o suprimir sustancialmente el crecimiento tumoral, eliminan sustancialmente tumores establecidos, y/o inhiben, retrasan o suprimen sustancialmente el reestablecimiento tumoral.

20 Un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado comprende un anticuerpo que se une específicamente a CD38 que está unido a un interferón (IFN) alfa-2b atenuado. El anticuerpo puede unirse a IFN alfa-2b mediante conjugación, entrecruzamiento o mediante fusión mediante un conector o mediante un enlace peptídico entre al anticuerpo y la molécula de IFN.

25 Se ha observado de acuerdo con la invención que un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado puede actuar sinérgicamente con lenalidomida o pomalidomida inhibiendo el crecimiento tumoral y, en algunos casos, eliminando tumores de mieloma múltiple *in vivo*. Esta sinergia era superior a un mero efecto aditivo. Por ejemplo, se observó además que la mayoría de tumores tratados con dicha combinación no se reestablecieron durante o después del cese del tratamiento, mientras que los tumores tratados con una dosis subóptima de lenalidomida o pomalidomida o una dosis subóptima del constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa2b atenuado por sí solo se reestablecieron durante el tratamiento y continuaron creciendo en volumen tras el cese del tratamiento. Se observó además que dicha combinación podía superar una resistencia preexistente o inducida del tumor a la lenalidomida. De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona terapias de combinación para el tratamiento del cáncer, y preferentemente para el tratamiento del mieloma múltiple. Se dan a conocer en la presente memoria sistemas de terapia de combinación que comprenden un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, composiciones que comprenden un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, métodos para tratar el cáncer mediante la administración de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida en un paciente de cáncer, y kits que comprenden un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, e instrucciones para utilizar el constructo y lenalidomida o pomalidomida como terapia de combinación en un método para el tratamiento del cáncer. La exposición también proporciona métodos para potenciar la actividad antitumoral del tratamiento de lenalidomida o pomalidomida, mediante combinación del tratamiento de lenalidomida con un tratamiento con un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado. Alternativamente o adicionalmente, la exposición proporciona métodos para potenciar el tratamiento con un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado mediante la combinación con el tratamiento de lenalidomida o pomalidomida. Los métodos descritos en la presente memoria pueden llevarse a cabo *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* o *in situ*.

30 En un aspecto, la exposición proporciona una terapia de combinación que comprende un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN-alfa 2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida. El constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN-alfa 2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida preferentemente se encuentran en una cantidad eficaz para tratar un tumor. En algunos aspectos, el constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado y la lenalidomida o pomalidomida se encuentran en una cantidad sinérgicamente eficaz para tratar un tumor. El tumor comprende linfoma de células B, mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda. En

algunos aspectos, una terapia de combinación comprende una composición que comprende un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado y un portador farmacéuticamente aceptable y una composición que comprende lenalidomida o pomalidomida y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 Como parte del constructo, el anticuerpo anti-CD38 puede ser un anticuerpo monoclonal, y más preferentemente es un anticuerpo monoclonal de longitud completa que comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera. En algunos aspectos, un anticuerpo anti-CD38 puede comprender derivados o fragmentos o partes de anticuerpos que conservan la especificidad de unión a CD38, y también preferentemente comprenden la mayor parte o toda la afinidad de la molécula de anticuerpo parental (p.ej., para CD38). Los derivados pueden comprender por lo menos una región variable (una región variable de cadena pesada o de cadena ligera). Entre otros ejemplos de derivados y fragmentos de anticuerpo adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, anticuerpos con especificidad poliepitópica, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos multiespecíficos, diacuerpos, moléculas de cadena sencilla, así como moléculas de Fab, F(ab')₂, Fd, Fabc y Fv, anticuerpos de cadena sencilla (Sc), anticuerpos Fv de cadena sencilla (scFv), cadenas ligeras de anticuerpo individuales, cadenas pesadas de anticuerpo individuales, fusiones entre cadenas de anticuerpo y otras moléculas, monómeros o dímeros de cadena pesada, monómeros o dímeros de cadena ligera, dímeros que consisten en una cadena pesada y una cadena ligera, y otros multímeros. Los anticuerpos Fv de cadena sencilla pueden ser multivalentes. Todos los isotipos de anticuerpo pueden utilizarse para producir derivados, fragmentos y partes de anticuerpo. Los derivados, fragmentos y/o partes de anticuerpo pueden producirse recombinantemente y expresarse mediante cualquier tipo celular, procariótica o eucariótica.

20 Para la utilización en el tratamiento de seres humanos, los anticuerpos no derivados de seres humanos pueden alterarse estructuralmente para ser menos antigénicos tras la administración en un paciente humano, incluyendo mediante desinmunización, quimerización o humanización o superhumanización. En algunos aspectos, los anticuerpos son anticuerpos humanizados. Los anticuerpos humanizados son aquellos en los que los aminoácidos directamente participantes en la unión de antígeno, p.ej., las regiones determinantes de complementariedad (RDC) y, en algunos casos, las regiones marco (RM), o partes de las mismas, de las cadenas pesadas y/o ligeras no son de origen humano, mientras que el resto de los aminoácidos en el anticuerpo son humanos o, de otro modo, de origen humano, p.ej., un andamiaje de anticuerpo humano. Los anticuerpos humanizados incluyen además anticuerpos en los que uno o más residuos de la proteína humana son modificados por una o más sustituciones de aminoácido y/o se sustituye uno o más residuos de RM de la proteína humana por los residuos no humanos correspondientes. Los anticuerpos humanizados pueden comprender además residuos que se encuentran en el anticuerpo humano o en el anticuerpo no humano. Un anticuerpo humanizado puede ser un anticuerpo superhumanizado, p.ej., tal como se indica en la patente US nº nº 7.732.578. Los anticuerpos pueden ser anticuerpos quiméricos humanizados. Entre los anticuerpos humanizados se incluyen además anticuerpos con secuencias de región constante, p.ej., secuencias de marco de región variable que son secuencias de consenso artificiales basadas en múltiples anticuerpos humanos.

35 En aspectos altamente preferentes, los anticuerpos anti-CD38 son totalmente humanos. Los anticuerpos totalmente humanos son aquellos en los que la molécula completa es humana o, de otro modo, de origen humano, o incluye una secuencia de aminoácidos idéntica o sustancialmente idéntica a las secuencias de anticuerpo humano. Entre los anticuerpos totalmente humanos se incluyen los obtenidos de una biblioteca del gen V humano, por ejemplo, donde se expresan recombinantemente genes humanos codificantes de regiones variables de anticuerpos. Los anticuerpos totalmente humanos pueden expresarse en otros organismos (p.ej., ratones y tecnología xenomouse) o células de otros organismos transformados con genes codificantes de anticuerpos humanos. Entre los anticuerpos totalmente humanos pueden incluirse, sin embargo, residuos aminoácidos no codificados por secuencias humanas, p.ej., mutaciones introducidas mediante mutagénesis aleatoria o dirigida a sitio.

40 Los anticuerpos anti-CD38 pueden ser anticuerpos de longitud completa de cualquier clase, por ejemplo, IgG1, IgG2 o IgG4. En realizaciones particulares, los anticuerpos anti-CD38 son anticuerpos de IgG4 de longitud completa. Los dominios constantes de tales anticuerpos son preferentemente humanos. Las regiones variables de tales anticuerpos pueden ser de origen no humano o preferentemente son de origen humano o son humanizadas. Los fragmentos de anticuerpo también pueden utilizarse en lugar de los anticuerpos de longitud completa.

50 En algunos aspectos, los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender marcos proteicos no derivados de inmunoglobulina. Por ejemplo, puede hacerse referencia a Ku y Schutz, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 6552-6556, 1995), que describe una proteína manojito de cuatro hélices citocromo b562 que presenta dos bucles aleatorizados para crear RDC, que se han seleccionado para la unión a antígenos.

55 Pueden existir variaciones de secuencia naturales entre las cadenas pesadas y ligeras y los genes que las codifican y, por lo tanto, los expertos ordinarios en la materia se esperarían que encontrasen algún nivel de variación dentro de las secuencias de aminoácidos, o los genes que los codifican, de los anticuerpos indicados y ejemplificados en la presente memoria. Comprendidos dentro del término anticuerpo se encuentran variantes de secuencia que mantienen la especificidad de unión a CD38 y que preferentemente mantienen sustancialmente la afinidad del anticuerpo parental. Dicha expectativa se debe en parte a la degeneración del código genético, así como al conocido éxito evolutivo de las variaciones conservadoras de la secuencia de aminoácidos, que no altera apreciablemente la naturaleza de la proteína codificada. De acuerdo con lo anterior, tales variantes y homólogos se consideran sustancialmente iguales entre sí y se encuentran comprendidos dentro del alcance de la exposición. De esta manera, los anticuerpos incluyen variantes

que presentan sustituciones de aminoácidos únicas o múltiples, deleciones, adiciones o sustituciones que conservan las propiedades biológicas (p.ej., la especificidad de unión y la afinidad de unión) de los anticuerpos parentales. Las variantes son preferentemente conservadoras, pero pueden ser no conservadoras.

5 Las posiciones de aminoácidos asignadas a regiones determinantes de complementariedad (RDC) y regiones marco (RM) pueden definirse según Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1987 y 1991 (también denominado en la presente memoria sistema de numeración de Kabat). Además, las posiciones aminoácidos asignadas a las RDC y RM pueden definirse según el esquema de numeración de Chothia mejorado (<http://www.bioinfo.org.uk/mdex.html>). La región constante de cadena pesada de un anticuerpo puede
10 definirse mediante el sistema de numeración EU (Edelman, G.M. et al. Proc. Natl. Acad. USA 63:78-85, 1969).

Según el sistema de numeración de Kabat, las RM y RDC de VH pueden estar situadas de la manera siguiente: residuos 1-30 (RM1), 31-35 (RDC1), 36-49 (RM2), 50-65 (RDC2), 66-94 (RM3), 95-102 (RDC3) y 103- 113 (RM4), y las RM y RDC de VL se posicionan de la manera siguiente: residuos 1-23 (RM1), 24-34 (RDC1), 35-49 (RM2), 50-56
15 (RDC2), 57-88 (RM3), 89-97 (RDC3) y 98-107 (RM4). En algunos casos, las regiones variables pueden incrementarse en longitud y según el sistema de numeración de Kabat, algunos aminoácidos pueden designarse mediante un número seguido de una letra. La presente especificación no se encuentra limitada a las RM y RDC tal como se definen mediante el sistema de numeración de Kabat, sino que incluye todos los sistemas de numeración, incluyendo el sistema de numeración canónico o de Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-17, 1987; Chothia et al., Nature 342:877-83, 1989, y/o Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273:927-48, 1997; el sistema de numeración de Honnegger et al., J. Mol. Biol., 309:657-70, 2001; o el sistema IMGT comentado en Giudicelli et al., Nucleic Acids Res. 25:206-11, 1997. En algunos aspectos, las RDC se definen según el sistema de numeración de Kabat.

En algunos aspectos particulares, para cualquiera de los subdominios de RDC2 de cadena pesada indicados en la presente memoria, según el sistema de numeración de Kabat, los cinco aminoácidos C-terminales podrían no participar directamente en la unión de antígeno y, de acuerdo con ello, se entenderá que uno o más cualesquiera de estos cinco aminoácidos C-terminales puede sustituirse por otro aminoácido natural sin afectar de manera sustancialmente adversa la unión de antígenos. En algunos aspectos, para cualquiera de los subdominios de RDC1 de cadena ligera indicados en la presente memoria, según el sistema de numeración de Kabat, los cuatro aminoácidos N-terminales pueden no participar directamente en la unión de antígeno, y de acuerdo con ello, se entenderá que puede sustituirse uno o más cualesquiera de dichos cuatro aminoácidos por otros aminoácidos naturales sin afectar de manera sustancialmente adversa la unión de antígeno. Por ejemplo, tal como describen Padlan et al., FASEB J. 9:133-139, 1995, los cinco aminoácidos C-terminales de la RDC2 de cadena pesada y/o los cuatro aminoácidos N-terminales de la RDC1 de cadena ligera pueden no participar en la unión de antígenos. En algunos aspectos, tanto la RDC2 de cadena pesada como la RDC1 de cadena ligera no participan directamente en la unión de antígeno.

En algunos aspectos, los análogos químicos de aminoácidos pueden utilizarse en los anticuerpos indicados y/o ejemplificados en la presente memoria. La utilización de análogos químicos de aminoácidos resulta útil, por ejemplo, para estabilizar las moléculas, tal como se requeriría para la administración en un sujeto. Entre los análogos de los aminoácidos contemplados en la presente memoria se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, modificaciones de cadenas laterales, la incorporación de aminoácidos no naturales y/o sus derivados durante la síntesis peptídica, polipeptídica o proteica, y la utilización de entrecruzantes y otros métodos que imponen restricciones conformacionales a la molécula proteica o a sus análogos.

45 Los anticuerpos anti-CD38 pueden comprender modificaciones o fracciones post-traduccionales, que pueden presentar un impacto sobre la actividad o estabilidad del anticuerpo. Entre estas modificaciones o fracciones se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fracciones metiladas, acetiladas, glucosiladas, sulfatadas, fosforiladas, carboxiladas y amidadas y otras fracciones que son bien conocidas de la técnica. Entre las fracciones se incluye cualquier grupo químico o combinaciones de grupos comúnmente observados en moléculas de inmunoglobulina naturalmente o de otro modo añadidas a anticuerpos mediante sistemas de expresión recombinante, incluyendo sistemas de expresión procarióticos y eucarióticos.

Entre los ejemplos de modificaciones de cadena lateral contemplados en la exposición se incluyen modificaciones de grupos amino, tales como la alquilación reductora mediante reacción con un aldehído seguido de la reducción con NaHB₄; amidación con metilacetimidato; acilación con anhídrido acético; carbamoilación de grupos amino con cianato; trinitrobenzilación de grupos amino con ácido 2,4,6-trinitrobenzeno-sulfónico (TNBS); acilación de grupos amino con anhídrido succínico y anhídrido tetrahidroftálico, y piridoxilación de lisina con piridoxal-5-fosfato seguido de reducción con NaHB₄.

60 El grupo guanidina de los residuos arginina puede modificarse mediante la formación de productos de condensación heterocíclicos con reactivos tales como 2,3-butanodiona, fenilgloxal y gloxal. El grupo carboxilo puede modificarse mediante activación con carbodiimida mediante formación de O-acilisourea seguido de la posterior derivación, por ejemplo, en la amida correspondiente. Los grupos sulfhidrilo pueden modificarse mediante métodos tales como la carboximetilación con ácido yodoacético o yodoacetamida; la realización de oxidación ácida en ácido cisteico; la formación de disulfuros mixtos con otros compuestos tiol; la reacción con maleimida, anhídrido maleico u otra maleimida sustituida; la formación de derivados mercuriales utilizando 4-cloromercuribenzoato, ácido 4-

cloromercurifenilsulfónico, cloruro de fenilmercurio, 2-cloromercuri-4-nitrofenol y otros mercuriales; la carbamiloilación con cianato a pH alcalino. Los residuos triptófano pueden modificarse mediante, por ejemplo, oxidación con N-bromosuccinimida o alquilación del anillo indol con bromuro de 2-hidroxi-5-nitrobencilo o haluros de sulfenilo. Los residuos de tirosina, por otra parte, pueden alterarse mediante nitración con tetranitrometano para formar un derivado 3-nitrotirosina. La modificación del anillo imidazol de un residuo de histidina puede llevarse a cabo mediante alquilación con derivados de ácido yodoacético o N-carboxilación con dietilpirocarbonato.

Pueden utilizarse entrecruzantes, por ejemplo para estabilizar las conformaciones 3D de los anticuerpos anti-CD38 y los constructos de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado, utilizando entrecruzantes homobifuncionales, tal como los imidoésteres bifuncionales que presentan grupos espaciadores de $(CH_2)_n$ con $n=1$ a $n=6$, glutaraldehído, ésteres de N-hidroxisuccinimida y reactivos heterobifuncionales que habitualmente contienen una fracción aminorreactiva, tal como N-hidroxisuccinimida y otra fracción reactiva con grupo específico, tal como una fracción maleimido o ditio (SH) o carbodiimida (COOH). En algunos aspectos, los anticuerpos pueden derivatizarse con grupos protectores/bloqueantes conocidos para evitar el corte proteolítico o potenciar la actividad o estabilidad.

Los anticuerpos anti-CD38 pueden ser de afinidad madurada, o pueden comprender cambios de aminoácidos que reducen la inmunogenicidad, por ejemplo mediante la eliminación de motivos predichos de unión a CMH de clase II. La utilidad terapéutica de los anticuerpos indicados en la presente memoria puede potenciarse adicionalmente mediante modulación de sus características funcionales, tales como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC, por sus siglas en inglés), semivida sérica, biodistribución y unión a receptores de Fc, o la combinación de cualquiera de ellos. Esta modulación puede conseguirse mediante métodos de ingeniería de proteínas, glucoingeniería o químicos. Dependiendo de la aplicación terapéutica requerida, podría resultar ventajoso incrementar o reducir cualquiera de dichas actividades. Un ejemplo de glucoingeniería utiliza el método Potelligent® tal como se describe en Shinkawa T. et al., J. Biol. Chem. 278: 3466-73.

Los anticuerpos anti-CD38 pueden incluir modificaciones que modulan su semivida sérica y biodistribución, incluyendo modificaciones que modulan la interacción del anticuerpo con el receptor de Fc neonatal (FcRn), un receptor con un papel clave en la protección de la IgG frente al catabolismo, y el mantenimiento de una concentración sérica elevada de anticuerpo. Pueden producirse modificaciones moduladoras de la semivida sérica en la región Fc de IgG1 o IgG4, incluyendo la triple sustitución de M252Y/S254T/T256E (numeración según el sistema de numeración de EU (Edelman G.M. et al., Proc. Natl. Acad. USA 63:78-85, 1969)), (p.ej., SEC ID nº 13, SEC ID nº 14, SEC ID nº 15, SEC ID nº 16), tal como se describe en la patente US nº 7.083.784. Pueden producirse otras sustituciones en las posiciones 250 y 428; ver, p.ej., la patente US nº 7.217.797, así como las posiciones 307, 380 y 434; ver, p.ej., el documento nº WO 00/42072. Los ejemplos de sustituciones de aminoácido de dominio constante que modulan la unión a receptores de Fc y la posterior función mediada por dichos receptores, incluyendo la unión de FcRn y la semivida sérica, se describen en las publicaciones de patente US nº2009/0142340, nº 2009/0068175 y nº 2009/0092599. Los anticuerpos desnudos pueden presentar la lisina C-terminal de la cadena pesada omitida o eliminada para reducir la heterogeneidad. La sustitución de S228P (numeración de EU) en la IgG4 humana puede estabilizar el intercambio *in vivo* de brazo Fab de anticuerpo (Labrin et al., Nature Biotechnology 27:8; 767-773, 2009).

Los glicanos unidos a moléculas de anticuerpo es conocido que influyen sobre las interacciones del anticuerpo con receptores de Fc y receptores de glicano y, de esta manera, influyen sobre la actividad del anticuerpo, incluyendo la semivida en suero. Por lo tanto, determinadas glucoformas que modulan actividades de anticuerpo deseadas pueden proporcionar una ventaja terapéutica. Entre los métodos para generar glucoformas manipuladas se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los descritos en la patente US nº 6.602.684, nº 7.326.681 y nº 7.388.081 y la publicación de patente nº WO 08/006554. Alternativamente, las secuencias de anticuerpo pueden modificarse para eliminar los sitios de unión a glicofoma relevantes.

Los anticuerpos anti-CD38 preferentemente presentan una afinidad de unión para un epítipo sobre CD38 que incluye una constante de disociación (K_d) inferior a aproximadamente 1×10^{-4} M. En algunas realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-5} M. En todavía otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-6} M. En otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-7} M. En otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-8} M. En otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-9} M. En otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-10} M. En todavía otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-11} M. En algunas realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-12} M. En otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-13} M. En otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-14} M. En todavía otras realizaciones, la K_d es inferior a aproximadamente 1×10^{-15} M. Los valores de afinidad se refieren a los obtenidos mediante metodologías estándares, incluyendo la resonancia de plasmón superficial, tal como análisis Biacore™ o un análisis utilizando un sistema de inmersión y lectura Octet® Red 96 (Forte Bio).

Los anticuerpos anti-CD38 preferentemente son capaces de unión a las células positivas para CD38. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 100 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 75 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC_{50} inferior a aproximadamente 50 nM. El anticuerpo

puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 30 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 25 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 20 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 18 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 15 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 13 nM. El anticuerpo puede unirse a una célula positiva para CD38 con un valor de EC₅₀ inferior a aproximadamente 10 nM.

Los anticuerpos anti-CD38 dados a conocer en la presente memoria pueden comprender una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 17, SEC ID nº 19 ó SEC ID nº 20. Los anticuerpos dados a conocer en la presente memoria pueden comprender una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 21 o SEC ID nº 23. En algunos aspectos, la secuencia de aminoácidos de cadena pesada SEC ID nº 17, excluya la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 24. En algunos aspectos, la secuencia de aminoácidos de cadena ligera SEC ID nº 21, excluya la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 25. Pueden manipularse variantes de tales anticuerpos anti-CD38 y expresarse de manera que los anticuerpos presenten una inmunogenicidad reducida, estabilidad incrementada y semivida potenciada en circulación sin una pérdida significativa de especificidad o afinidad del anticuerpo del antígeno CD38. Estos anticuerpos variantes pueden fusionarse con un interferón atenuado.

El anticuerpo de la invención puede comprender una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27.

El anticuerpo anti-CD38 dado a conocer en la presente memoria puede comprender parejas particulares de cadena pesada y cadena ligera. Cualquiera de las cadenas pesadas que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 17 pueden emparejarse con cualesquiera cadenas ligeras que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 21. Cualquiera de las cadenas pesadas que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 18 pueden emparejarse con cualesquiera cadenas ligeras que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 22. Cualquiera de las cadenas pesadas que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 19 pueden emparejarse con cualesquiera cadenas ligeras que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 21. Cualquiera de las cadenas pesadas que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 20 pueden emparejarse con cualesquiera cadenas ligeras que presentan las secuencias de aminoácidos SEC ID nº 23.

Dado a conocer en la presente memoria, el anticuerpo anti-CD38 puede comprender una pareja de cadena pesada y una cadena ligera de la Tabla 1, Tabla 2 o Tabla 3. El anticuerpo anti-CD38 puede comprender una pareja de cadena pesada y cadena ligera de la Tabla 4. El anticuerpo anti-CD38 puede comprender una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29.

Tabla 1. Parejas de regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
A02.10	208	25
A02.11	209	25
A02.112	43	77
A02.12	43	77
A02.13	44	77
A02.16	43	104
A02.17	43	105
A02.18	43	85
A02.19	43	86
A02.2	24	77
A02.20	43	87
A02.21	43	88
A02.22	43	89
A02.23	43	90
A02.24	43	91
A02.25	43	92
A02.26	43	93
A02.27	43	94
A02.28	43	95
A02.29	43	96
A02.3	206	77
A02.30	43	97
A02.31	43	98
A02.32	43	99

ES 2 736 121 T3

Tabla 1 (continuación)

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
A02.33	43	100
A02.43	43	101
A02.35	43	102
A02.36	43	103
A02.37	43	78
A02.38	43	123
A02.39	43	122
A02.4	207	77
A02.40	131	77
A02.41	130	77
A02.43	130	123
A02.44	131	122
A02.46	43	79
A02.47	43	80
A02.48	43	81
A02.49	43	82
A02.5	208	77
A02.50	43	83
A02.51	43	84
A02.52	43	106
A02.53	43	107
A02.54	43	108
A02.55	43	109
A02.56	43	110
A02.57	43	111
A02.58	43	112
A02.59	43	113
A02.6	209	77
A02.60	43	114
A02.61	43	115
A02.62	43	116
A02.63	43	117
A02.64	43	118
A02.65	43	119
A02.66	43	102
A02.67	43	121
A02.8	206	25
A02.9	207	25
X02.10	208	25
X02.100	24	70
X02.101	24	71
X02.102	24	72
X02.103	24	73
X02.104	24	74
X02.105	24	75
X02.106	24	76
X02.107	24	77
X02.108	41	25
X02.11	209	25
X02.110	42	25
X02.114	33	124
X02.115	33	125
X02.116	33	126
X02.117	33	127
X02.118	43	128
X02.119	43	129
X02.120	45	128
X02.121	46	128
X02.122	47	128

Tabla 1 (continuación)

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
X02.123	48	128
X02.124	45	129
X02.125	46	129
X02.126	47	129
X02.127	48	129
X02.68	210	25
X02.69	31	25
X02.70	32	25
X02.71	33	25
X02.72	34	25
X02.73	35	25
X02.74	36	25
X02.75	37	25
X02.76	38	25
X02.77	39	25
X02.78	40	25
X02.8	206	25
X02.80	24	50
X02.81	24	51
X02.82	24	52
X02.83	24	53
X02.84	24	54
X02.85	24	55
X02.86	24	56
X02.87	24	57
X02.88	24	58
X02.89	24	59
X02.9	207	25
X02.90	24	60
X02.91	24	61
X02.92	24	62
X02.93	24	63
X02.94	24	64
X02.95	24	65
X02.96	24	66
X02.97	24	67
X02.98	24	68
X02.99	24	69

Tabla 2. Parejas de regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera

5

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
A10.1	139	167
A10.10	147	167
A10.11	148	167
A10.12	149	167
A10.13	150	167
A10.14	151	167
A10.15	152	167
A10.16	153	167
A10.17	27	171
A10.18	27	172
A10.19	27	173
A10.2	140	167
A10.20	27	174
A10.21	27	29
A10.22	27	175
A10.23	27	176

ES 2 736 121 T3

Tabla 2 (continuación)

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
A10.24	27	177
A10.25	27	178
A10.26	27	179
A10.27	27	180
A10.28	27	181
A10.29	27	182
A10.3	28	167
A10.30	27	183
A10.31	27	184
A10.32	27	185
A10.35	154	167
A10.36	27	186
A10.38	26	167
A10.39	26	171
A10.4	141	167
A10.40	26	172
A10.41	26	173
A10.42	26	174
A10.43	26	29
A10.44	26	175
A10.45	26	176
A10.46	26	177
A10.47	26	178
A10.48	26	179
A10.49	26	180
A10.5	142	167
A10.50	26	181
A10.51	26	182
A10.52	26	183
A10.53	26	184
A10.54	26	185
A10.57	26	186
A10.59	27	167
A10.6	143	167
A10.7	144	167
A10.8	145	167
A10.9	146	167
A10A2.0 (quimérico)	132	163
A10A2.1	133	164
A10A2.10	134	166
A10A2.11	134	167
A10A2.12	134	168
A10A2.13	134	169
A10A2.14	134	170
A10A2.15	135	164
A10A2.16	135	165
A10A2.17	135	166
A10A2.18	135	167
A10A2.19	135	168
A10A2.2	133	165
A10A2.20	135	169
A10A2.21	135	170
A10A2.22	26	164
A10A2.23	26	165
A10A2.24	26	166
A10A2.25	26	167
A10A2.26	26	168
A10A2.27	26	169

ES 2 736 121 T3

Tabla 2 (continuación)

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
A10A2.28	26	170
A10A2.29	136	164
A10A2.3	133	166
A10A2.30	136	165
A10A2.31	136	166
A10A2.32	136	167
A10A2.33	136	168
A10A2.34	136	169
A10A2.35	136	170
A10A2.36	137	164
A10A2.37	137	165
A10A2.38	137	166
A10A2.39	137	167
A10A2.4	133	167
A10A2.40	154	168
A10A2.41	137	169
A10A2.42	137	170
A10A2.43	137	164
A10A2.44	138	165
A10A2.45	138	166
A10A2.46	138	167
A10A2.47	138	168
A10A2.48	138	169
A10A2.49	138	170
A10A2.5	133	168
A10A2.50	27	164
A10A2.51	27	165
A10A2.52	27	166
A10A2.53	27	167
A10A2.54	27	168
A10A2.55	27	169
A10A2.56	27	170
A10A2.6	133	169
A10A2.7	133	170
A10A2.8	134	164
A10A2.9	134	165
X10.100	155	30
X10.101	156	30
X10.102	157	30
X10.103	158	30
X10.104	159	30
X10.105	160	30
X10.106	161	30
X10.107	162	30
X10.108	155	189
X10.109	156	189
X10.110	157	189
X10.111	158	189
X10.112	159	189
X10.113	160	189
X10.114	161	189
X10.115	162	189
X10.116	155	190
X10.117	156	190
X10.118	157	190
X10.119	158	190
X10.120	159	190
X10.121	160	190
X10.122	161	190

ES 2 736 121 T3

Tabla 2 (continuación)

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
X10.123	162	190
X10.124	155	191
X10.125	156	191
X10.126	157	191
X10.127	158	191
X10.128	159	191
X10.129	160	191
X10.130	161	191
X10.131	162	191
X10.132	155	192
X10.133	156	192
X10.134	157	192
X10.135	158	192
X10.136	159	192
X10.137	160	192
X10.138	161	192
X10.139	162	192
X10.140	155	193
X10.141	156	193
X10.142	157	193
X10.143	158	193
X10.144	159	193
X10.145	160	193
X10.146	161	193
X10.147	162	193
X10.60	27	187
X10.61	27	188
X10.62	27	30
X10.63	27	189
X10.64	27	190
X10.65	27	191
X10.66	27	192
X10.67	27	193
X10.68	155	167
X10.69	156	167
X10.70	157	167
X10.71	158	167
X10.72	159	167
X10.73	160	167
X10.74	161	167
X10.75	162	167
X10.76	26	187
X10.77	26	188
X10.78	26	30
X10.79	26	189
X10.80	26	190
X10.81	26	191
X10.82	26	192
X10.83	26	193
X10.84	155	187
X10.85	156	187
X10.86	157	187
X10.87	158	187
X10.88	159	187
X10.89	160	187
X10.90	161	187
X10.91	162	187
X10.92	155	188
X10.93	156	188

Tabla 2 (continuación)

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
X10.94	157	188
X10.95	158	188
X10.96	159	188
X10.97	160	188
X10.98	161	188
X10.99	162	188

Tabla 3. Parejas de regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
IgG4 X910/12-HC-L0-IFN- alfa (A145D)	130	122
IgG4 X913/15-HC-L0-IFN- alfa (A145D)	131	123

Tabla 4. Parejas de regiones variables de cadena pesada y de cadena ligera

Nombre de anticuerpo	Secuencia variable de cadena pesada SEC ID nº (aminoácido)	Secuencia variable de cadena ligera SEC ID nº (aminoácido)
X10.78	26	30
A10.21	27	29
A10.43	26	29
A10.62	27	30
A10.152	28	30

10 El anticuerpo anti-CD38 puede ser un anticuerpo anti-CD38 descrito en la técnica. Entre los ejemplos de anticuerpos anti-CD38 que pueden utilizarse tal como se indica en la presente memoria se incluyen anticuerpos descritos en las patentes US nº 5.545.405, nº 7.829.673, nº 8.088.896 o nº 8.153.765, o descritos en las publicaciones de patente nº 2002/0164788, nº 2003/0211553, nº 2009/0076249, nº 2009/0123950 o nº 2010/0285004.

15 Como parte del constructo, el anticuerpo anti-CD38 preferentemente se une a una forma atenuada de IFN alfa-2b. La atenuación de IFN alfa-2b se refiere a la actividad biológica del interferón alcanzada mediante la unión de un receptor de interferón sobre una superficie celular. La atenuación puede conseguirse mediante la introducción de determinados cambios de aminoácidos en la secuencia proteica del interferón.

20 Una molécula de interferón atenuado se une a un anticuerpo anti-CD38 de manera que el anticuerpo puede servir como vehículo de transferencia para el interferón atenuado, transportándolo a células positivas para CD38 con una disminución resultante de la actividad de interferón fuera de diana causada por la molécula de interferón atenuado. Un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado incluye, aunque sin limitación, cualquier anticuerpo descrito o ejemplificado en la presente memoria que se une específicamente a CD38 que se une a una proteína de IFN alfa-2b atenuado, incluyendo una IFN alfa-2b de SEC ID nº 3, SEC ID nº 4, SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7, SEC ID nº 211, SEC ID nº 212 ó SEC ID nº 213.

CD38 humano comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 1 y CD38 de mono *Cynomolgus* comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 2.

30 El anticuerpo anti-CD38 se utiliza como vehículo de transferencia para el interferón alfa-2b atenuado. Sin pretender limitarse a ninguna teoría o mecanismo o acción en particular, se cree que el anticuerpo, como vehículo de transferencia, compensa la capacidad disminuida de la molécula de interferón de unirse a su receptor (su atenuación). En este sentido, el interferón atenuado presenta una capacidad reducida de interactuar con su receptor sobre células sanas, y particularmente células que no expresan CD38. Se cree que, llevando el interferón atenuado a la proximidad de su receptor sobre las células positivas para CD38, los anticuerpos pueden potenciar la capacidad del interferón atenuado de unirse a su receptor relevante e inducir un efecto terapéutico, mostrando una capacidad reducida de inducir efectos no deseables sobre las células sanas que no expresan CD38. La unión del interferón atenuado a un anticuerpo anti-CD38 no afecta significativamente la capacidad del anticuerpo de unirse específicamente a CD38 sobre las células que expresan CD38, incluyendo células *in vivo*.

Los anticuerpos pueden fusionarse con ligandos atenuados, por ejemplo, para formar constructos de anticuerpo-ligando atenuado, que muestran un índice de especificidad de antígeno (IEA) elevado con respecto a rutas de señalización activadora debido a la acción del ligando atenuado sobre un receptor de superficie celular. Estos

constructos se basan en la observación de que, en el contexto de un constructo de anticuerpo-ligando, la parte de ligando puede mutarse de manera que la actividad de ligando sobre las células negativas para antígeno se atenúa drásticamente, mientras que la actividad de ligando sobre las células positivas para antígeno sólo resulta atenuada modestamente, o nada en absoluto. Tales constructos muestran una potencia uno, dos, tres, cuatro o cinco órdenes de magnitud mayor sobre las células positivas para antígeno, comparado con células negativas para antígeno, que el ligando libre. En algunos aspectos, el constructo de anticuerpo-ligando atenuado conserva por lo menos 1%, por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 30%, por lo menos 40% o por lo menos 50% de la potencia sobre células positivas para antígeno que el ligando libre (es decir, no unido a un anticuerpo) no atenuado. En algunos aspectos, el constructo de anticuerpo-ligando atenuado conserva por lo menos 30%, por lo menos 50%, por lo menos 75% o por lo menos 90% de la actividad máxima del ligando libre (es decir, no unido a un anticuerpo) no atenuado. La actividad máxima incluye la cantidad de actividad de señalización (o efecto posterior de la misma) en la parte de meseta elevada de una curva de dosis-respuesta, donde incrementos adicionales del agente no incrementan adicionalmente el nivel de la respuesta.

En algunos aspectos, la fusión de anticuerpo y la inclusión de una o más mutaciones atenuantes en el ligando interferón incrementa el índice de especificidad de antígeno (IEA) en más de 10 veces, preferentemente en más de 50 veces, preferentemente en más de 100 veces, preferentemente en más de 1000 veces, o preferentemente en más de 10.000 veces, respecto a un anticuerpo sin una fusión. El IEA comprende la potencia incrementada en varias veces de la actividad de señalización del constructo de anticuerpo-ligando de IFN respecto al ligando polipeptídico no mutado libre sobre las células positivas para antígeno, multiplicada por la potencia reducida en varias veces en la actividad de señalización respecto al ligando polipeptídico no mutado libre sobre las células diana negativas para antígeno. La potencia puede representarse cuantitativamente mediante el valor de EC_{50} , que es el punto medio matemático de una curva de dosis-respuesta, en la que la dosis se refiere a la concentración de ligando o constructo de anticuerpo-ligando en un ensayo, y la respuesta se refiere a la respuesta cuantitativa de las células a la actividad de señalización del ligando a una dosis particular. De esta manera, por ejemplo, en el caso de que se muestre que un primer compuesto posee una EC_{50} (expresada, por ejemplo, en unidades molares) que es 10 veces inferior a la EC_{50} de un segundo compuesto sobre las mismas células, típicamente medida mediante el mismo método, se dice que el primer compuesto presenta una potencia 10 veces más elevada. A la inversa, en el caso de que se muestre que un primer compuesto posee una EC_{50} que es 10 veces inferior a la EC_{50} de un segundo compuesto sobre las mismas células, típicamente medida mediante el mismo método, se dice que el primer compuesto presenta una potencia 10 veces más elevada.

El ligando interferón alfa-2b unido al anticuerpo anti-CD38 preferentemente comprende alteraciones en su secuencia de aminoácidos, incluyendo mutaciones puntuales y/o deleciones que provocan que el interferón sea menos activo en la estimulación de sus receptores respectivos sobre células que no presentan expresión en superficie celular del antígeno CD38 al que se une el anticuerpo. Se da a conocer en la presente memoria una variante preferente de interferón alfa que comprende un cambio de aminoácido en la posición 168 de la secuencia de aminoácidos del interferón alfa-2b de SEC ID nº 8. Por ejemplo, el aminoácido en la posición 168, que es una alanina en la molécula de IFN alfa-2b parental (SEC ID nº 8) preferentemente se cambia a una glicina (Gly/G) (SEC ID nº 6) o ácido aspártico (Asp/D) (SEC ID nº 3). Se da a conocer en la presente memoria, la IFN alfa-2b puede truncarse en su extremo N-terminal al fusionar la IFN-alfa-2b a un dominio constante de cadena pesada de IgG, tal como el dominio constante de cadena pesada de la IgG1 humana o la IgG4 humana. La IFN-alfa2b truncada no presenta los veintitrés aminoácidos N-terminales de SEC ID nº 8 (Met 1 hasta Gly 23 han sido delecionados) y la IFN-alfa2b truncada comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 4. La IFN-alfa2b truncada puede comprender además el cambio de aminoácido en lo que anteriormente era la posición 168, pero que se convierte en la posición 145 en la proteína truncada (p.ej., la alanina 168 se convierte en alanina 145). En la IFN-alfa2b truncada, la alanina preferentemente se cambia por una glicina (Gly/G) (SEC ID nº 7) o ácido aspártico (Asp/D) (SEC ID nº 5). El interferón con la alteración A145D (SEC ID nº 3 o SEC ID nº 5) resulta particularmente preferente como el interferón atenuado unido a los anticuerpos de la exposición. Cualquiera de dichas versiones atenuadas con mutación puntual de IFN-alfa puede unirse a cualquier anticuerpo indicado en la presente memoria, por ejemplo, como constructo de anticuerpo-interferón atenuado. En algunos aspectos, la unión de una proteína IFN-alfa2B no mutada, tal como SEC ID nº 8, a un anticuerpo anti-CD38 atenúa las actividades biológicas de la molécula de interferón. En la presente exposición, se utiliza intercambiamente el interferón atenuado, la IFN alfa-2b atenuado, la IFN alfa-2b A145D y la IFN alfa-2b A145G.

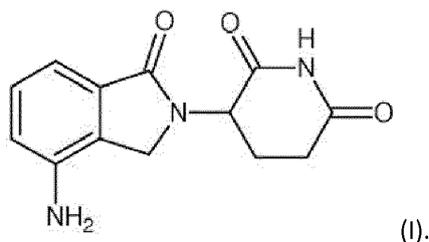
En aspectos altamente preferentes, el anticuerpo anti-CD38 se fusiona con un interferón alfa-2b atenuado que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 211], SEC ID nº 212 ó SEC ID nº 213. En dichas moléculas de interferón alfa-2b atenuado, los 23 aminoácidos N-terminales de la molécula parental de interferón alfa-2b se delecionan, resultando en una variante por truncado que presenta 165 aminoácidos, de manera que el aminoácido número 24 de la molécula parental de interferón alfa-2b se convierte en el aminoácido número 1 de la variante por truncado. En estas variantes de truncado, pueden sustituirse determinados aminoácidos adicionales. Por ejemplo, la treonina en la posición 106 puede cambiarse a una alanina (T106A) con el fin de eliminar un sitio de glucosilación (interferón alfa-2b aglucosilado) (p.ej., SEC ID nº 211). Adicionalmente, la alanina en la posición 145 de la variante por truncado puede cambiarse por ácido aspártico (SEC ID nº 212) o puede cambiarse a glicina (SEC ID nº 213).

En algunos aspectos, el enlace entre el anticuerpo y el interferón comprende una fusión, por ejemplo, un enlace peptídico entre el extremo N-terminal o el extremo C-terminal del interferón y el extremo N-terminal o C-terminal de la cadena pesada o la cadena ligera del anticuerpo. En un aspecto preferente, no se encuentra presente ningún conector

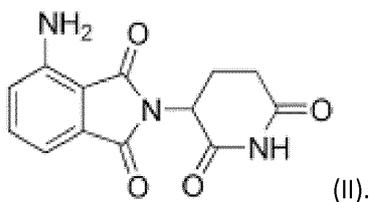
entre el anticuerpo y el interferón (aparte del enlace peptídico sintetizado ribosómicamente entre el último aminoácido C-terminal del primer componente de la proteína de fusión y el aminoácido N-terminal del segundo componente de la proteína de fusión) y el anticuerpo y el interferón están, de esta manera, directamente fusionados. Se cree que la fusión directa, sin un péptido conector intermedio, proporciona por lo menos un grado medible de atenuación de la proteína interferón, y también se cree que esta atenuación es aditiva con la atenuación de la proteína interferón que nace de las mutaciones introducidas en la proteína del interferón, incluyendo las indicadas o ejemplificadas en la presente memoria. Por ejemplo, tal como se da a conocer en la presente memoria, el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 216 (cadena pesada e interferón) y la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 217 (cadena ligera).

En algunos aspectos, el constructo incluye un tramo intermedio de aminoácidos entre el último aminoácido C-terminal de la primera proteína del constructo y el aminoácido N-terminal de la segunda proteína del constructo. La longitud de dicho conector peptídico es de 1 a 50, preferentemente de 1 a 20 aminoácidos. Las secuencias de tales conectores podría incluir secuencias que consisten principalmente en glicina y serina, por ejemplo, tal como la secuencia $(G_4S)_n$, en la que 'n' puede ser cualquier número entre 1 y aproximadamente 10, y preferentemente es entre 1 y aproximadamente 4.

Como modalidad terapéutica, y como parte de una terapia o régimen de tratamiento, el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado se empareja con lenalidomida. La lenalidomida, también conocida como (RS)-3-(4-Amino-1-oxo 1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl)piperidín-2,6-diona, presenta la fórmula química, Fórmula I:



Como modalidad terapéutica alternativa, y como parte de una terapia o régimen de tratamiento, el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado puede emparejarse con pomalidomida. De esta manera, la pomalidomida puede sustituirse por lenalidomida en cualquiera de los sistemas, kits, métodos, composiciones o usos indicados o ejemplificados en la presente memoria. La pomalidomida, también conocida como (RS)-4-amino-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)isoindol-1,3-diona, presenta la fórmula química Fórmula II:



En algunos aspectos, el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida se encuentran comprendidos, cada uno, en una composición. La composición puede utilizarse de acuerdo con una terapia de combinación. La terapia de combinación puede comprender una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición separada de lenalidomida o pomalidomida [o puede comprender una composición de ambos agentes juntos]. Dada a conocer en la presente memoria, una composición puede comprender por lo menos uno de cualquier auxiliar adecuado, tal como, aunque sin limitación, uno o más diluyentes, ligantes, estabilizadores, tampones, sales, solventes lipofílicos, conservantes, adyuvantes u otros portadores y/o excipientes adecuados. Los auxiliares farmacéuticamente aceptables resultan preferentes. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida puede formularse con un portador aceptable, tal como un portador farmacéuticamente aceptable. Entre los portadores adecuados se incluyen cualesquiera medios que no interfieran con la actividad biológica del anticuerpo y/o el interferón y preferentemente no resulten tóxico para el huésped en el que se administren. El portador puede ser una solución acuosa, tal como agua, solución salina o alcohol, o un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de solución salina fisiológica. El portador puede contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, de estabilización y/o de dispersión.

Entre los excipientes y aditivos farmacéuticos útiles en la composición se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, proteínas, péptidos, aminoácidos, lípidos y carbohidratos (p.ej., azúcares, incluyendo monosacáridos, disacáridos, trisacáridos, tetrasacáridos y oligosacáridos; azúcares derivatizados, tales como alditoles, ácidos aldónicos, azúcares esterificados y otros azúcares conocidos, y polisacáridos o polímeros de azúcar), que pueden encontrarse presentes individualmente o en combinación, que comprenden solos o en combinación cualquier peso o volumen adecuado.

Entre los excipientes proteínas ejemplares se incluyen albúmina sérica, tal como albúmina de suero humano (ASH), albúmina humana recombinante (AHr), gelatina caseína y otras proteínas conocidas. Entre los aminoácidos representativos que también pueden funcionar en capacidad tamponadora se incluyen alanina, glicina, arginina, betaína, histidina, ácido glutámico, ácido aspártico, cisteína, lisina, leucina, isoleucina, valina, metionina, fenilalanina y aspartamo. Un aminoácido preferente es la histidina. Un segundo aminoácido preferente es la arginina.

Entre los excipientes carbohidratos adecuados para la utilización en la composición se incluyen, por ejemplo, monosacáridos, tales como fructosa, maltosa, galactosa, glucosa, D-manosa y sorbosa; disacáridos, tales como lactosa, sacarosa, trehalosa y celobiosa; polisacáridos, tales como rafinosa, melezitosa, maltodextrinas, dextranos y almidones; y alditoles, tales como manitol, xilitol, maltitol, lactitol, xilitol, sorbitol (glucitol) y mioinositol. Son excipientes carbohidratos preferentes para la utilización en la exposición, manitol, trehalosa y rafinosa.

Las composiciones pueden incluir un tampón o un agente de ajuste del pH; típicamente, el tampón es una sal preparada a partir de un ácido o base orgánico. Entre los tampones representativos se incluyen sales de ácido orgánico, tales como sales de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glucónico, ácido carbónico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético o ácido ftálico; Tris, hidrocloreuro de trometamina o tampones de fosfato. Los tampones preferentes para la utilización en las composiciones son sales de ácido orgánico, tales como citrato.

Entre las composiciones pueden incluirse excipientes/aditivos poliméricos, tales como polivinilpirrolidonas, ficolls (un azúcar polimérico), dextratos (p.ej., ciclodextrinas, tales como 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina), polietilenglicoles, agentes antimicrobianos, antioxidantes, agentes antiestáticos, surfactantes (p.ej., polisorbatos, tales como "TWEEN® 20" y "TWEEN® 80"), lípidos (p.ej., fosfolípidos y ácidos grasos), esteroides (p.ej., colesterol), agentes quelantes (p.ej., EDTA).

Las composiciones pueden formularse en vehículos de liberación sostenida o preparaciones de depósito. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo en forma de una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo como sal poco soluble. Los liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de transferencia adecuados para la utilización como portadores para los fármacos hidrofóbicos.

Las composiciones pueden formularse para la administración en un sujeto en cualquier forma de administración adecuada. Las composiciones pueden formularse para la administración oral, bucal, nasal, transdérmica, parenteral, inyectable, intravenosa, subcutánea, intramuscular, rectal o vaginal. Las composiciones pueden formularse en un vehículo de liberación controlada adecuado, con un adyuvante o como una formulación de depósito. La lenalidomida preferentemente se encuentra en una forma de administración sólida, tal como una píldora o tableta. El constructo es preferentemente una forma de administración líquida para la administración parenteral.

Entre las preparaciones para la administración parenteral se incluyen soluciones estériles listas para la inyección, productos solubles secos estériles listos para combinar con un solvente inmediatamente antes de la utilización, incluyendo tabletas hipodérmicas, suspensiones estériles listas para la inyección, productos insolubles secos estériles listados para la combinación con un vehículo inmediatamente antes de la utilización y emulsiones estériles.

Puede utilizarse un sistema de terapia de combinación que comprende un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado emparejado con lenalidomida o pomalidomida para, por ejemplo, inhibir, reducir, disminuir, bloquear o evitar la proliferación de una célula que expresa CD38 sobre su superficie. Puede utilizarse una terapia de combinación que comprende un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado emparejado con lenalidomida o pomalidomida, por ejemplo para inducir, facilitar o potenciar la apoptosis de una célula que expresa CD38 sobre su superficie. La célula que expresa CD38 puede ser un linfocito, un linfocito autoinmunitario o una célula tumoral, tal como una célula de leucemia, una célula de mieloma múltiple o una célula de linfoma. Preferentemente, una célula que expresa CD38 es una célula tumoral, y la célula tumoral puede ser resistente a lenalidomida o pomalidomida, incluyendo resistencia que aparece después de un periodo inicial de tratamiento de respuesta positiva, de manera que el tumor responde positivamente a las terapias de combinación.

Puede utilizarse un sistema de terapia de combinación que comprende un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado emparejado con lenalidomida o pomalidomida, para tratar un paciente que presenta un tumor que comprende y/o está mediado, por lo menos en parte, por células que expresan CD38 sobre su superficie. En algunos aspectos, los métodos para tratar un tumor generalmente comprenden administrar en un paciente que requiere tratamiento del tumor, un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida. Cada uno del constructo y lenalidomida o pomalidomida se administra en una cantidad eficaz para tratar el tumor en el paciente. Cada uno del constructo y lenalidomida o pomalidomida puede estar comprendido en una composición, con cada agente comprendido en una composición separada o comprendido en la misma composición. La terapia de combinación produce una sinergia del constructo con la lenalidomida o pomalidomida de manera que se produce uno o más de una inhibición o reducción potenciada de la proliferación de células en el tumor, una inducción potenciada de apoptosis de las células en el tumor, y/o una eliminación potenciada de las células positivas para CD38 en el tumor, respecto a células tumorales del mismo tipo que se trataron con un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado o lenalidomida o pomalidomida, pero no ambos. En algunos

aspectos, las células tumorales pueden ser resistentes a lenalidomida o pomalidomida, incluyendo resistencia que se produce después de un periodo inicial de tratamiento de respuesta positiva, de manera que el tumor responde positivamente a la terapia de combinación. De esta manera, por ejemplo, la terapia de combinación elimina células tumorales que han dejado de responder positivamente al tratamiento con lenalidomida o pomalidomida solas.

De acuerdo con el tratamiento tumoral, las terapias de combinación de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado emparejado con lenalidomida o pomalidomida puede inhibir o evitar el nuevo crecimiento y reestablecimiento del tumor. Dicha inhibición del nuevo crecimiento y reestablecimiento puede medirse durante un periodo de tiempo, por ejemplo un periodo de por lo menos aproximadamente un año, un periodo de por lo menos aproximadamente 2 años, un periodo de por lo menos aproximadamente 3 años, un periodo de por lo menos aproximadamente 5 años o un periodo superior a 5 años.

Como terapia de combinación, puede administrarse un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o composición que comprende un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición que comprende lenalidomida o pomalidomida, en un tumor mediante la administración del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado o composición del mismo, y lenalidomida o composición de la misma, en la sangre, por ejemplo, mediante administración subcutánea o intravenosa. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida pueden administrarse de manera que cada agente se difunde mediante el flujo sanguíneo hasta las células tumorales y/o hasta el interior de las células tumorales. Mediante la administración del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida en el tumor, se trata el paciente en el que se administra el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida.

De esta manera, una terapia de combinación comprende administrar en un paciente que presenta un tumor y que necesita tratamiento, una cantidad del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una cantidad de lenalidomida o pomalidomida que resulta eficaz para tratar el tumor en el paciente, p.ej. una cantidad sinérgicamente eficaz. El tumor puede ser un tumor resistente a lenalidomida, o puede comprender células que son resistentes a la lenalidomida o pomalidomida, incluyendo resistente que aparece tras un periodo inicial de tratamiento de respuesta positiva, de manera que el tumor responde positivamente a la terapia de combinación. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida pueden administrarse de manera sustancialmente simultánea, por ejemplo coadministrarse mediante una composición que comprende estos agentes juntos, o mediante la administración de composiciones separadas de cada agente simultáneamente. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida pueden administrarse secuencialmente, administrando el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado antes de la lenalidomida, o viceversa.

Entre los tumores que pueden tratarse con una terapia de combinación de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, formas resistentes a lenalidomida de: cánceres relacionados con SIDA, neuroma acústico, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adenoquístico, cáncer adrenocortical, metaplasia mieloide agnógena, alopecia, sarcoma de partes blandas alveolar, cáncer anal, angiosarcoma, anemia aplásica, astrocitoma, ataxia-telangiectasia, carcinoma de células basales (piel), cáncer de vejiga, cánceres óseos, cáncer intestinal, glioma del tallo cerebral, tumores del cerebro y SNC, cáncer de mama, tumores del SNC, tumores carcinoides, cáncer cervical, tumores cerebrales infantiles, cáncer infantil, leucemia infantil, sarcoma de tejidos blandos infantil, condrosarcoma, coriocarcinoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cánceres colorrectales, linfoma de células T cutáneo, dermatofibrosarcoma protuberante, tumor de células redondas pequeñas desmoplásico, carcinoma ductal, cánceres endocrinos, cáncer endometrial, ependimoma, cáncer esofágico, sarcoma de Ewing, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, melanoma ocular, retinoblastoma, cáncer de los conductos de Falopio, anemia de Fanconi, fibrosarcoma, cáncer de la vesícula biliar, cáncer gástrico, cánceres gastrointestinales, tumor carcinoide gastrointestinal, cánceres genitourinarios, tumores de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, cánceres ginecológicos, neoplasias malignas hematológicas, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, cáncer de mama hereditario, histiocitosis, enfermedad de Hodgkin, papilomavirus humano, mola hidatiforme, hipercalcemia, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer renal, histiocitosis celular de Laangerhans, cáncer laríngeo, leiomiomas, leucemia, síndrome de Li-Fraumeni, cáncer de labio, liposarcoma, cáncer hepático, cáncer pulmonar, linfoma, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer de mama masculino, tumor rabdoide maligno renal, meduloblastoma, melanoma, cáncer de células de Merkel, mesotelioma, cáncer metastásico, cáncer de boca, neoplasia endocrina múltiple, miosis fungoides, síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasal, cáncer nasofaríngeo, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibromatosis, síndrome de rotura de Nijmegen, cáncer de piel no melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), cánceres oculares, cáncer esofágico, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, ostomía, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, cáncer paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de la glándula parótida, cáncer peneano, tumores neuroectodérmicos periféricos, cáncer de la pituitaria, policitemia vera, cáncer de próstata, cánceres raros y trastornos asociados, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, síndrome de Rothmund-Thomson, cáncer de glándula salival, sarcoma, schwannoma, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP), cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, tumores de la médula espinal, carcinoma

de células escamosas (piel), cáncer de estómago, sarcoma sinovial, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer tiroideo, cáncer de células transicionales (vejiga), cáncer de células transicionales (pelvis renal/uréter), cáncer trofoblástico, cáncer uretral, cáncer del sistema urinario, uroplaquias, sarcoma uterino, cáncer de útero, cáncer vaginal, cáncer de vulva, macroglobulinemia de Waldenström y tumor de Wilm. En una realización, el tumor se selecciona de un grupo de mieloma múltiple o linfoma no de Hodgkin.

En aspectos preferentes, se utiliza una terapia de combinación de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda en un paciente que presenta mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda, incluyendo una forma de mieloma múltiple resistente a lenalidomida, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda. En algunos aspectos altamente preferentes, se utiliza una terapia de combinación de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple, leucemia o linfoma en un paciente que presenta mieloma múltiple, leucemia o linfoma, incluyendo una forma resistente a lenalidomida de mieloma múltiple, leucemia o linfoma. En algunos aspectos altamente preferentes, se utiliza una terapia de combinación de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple en un paciente que presenta mieloma múltiple, incluyendo una forma resistente a lenalidomida de mieloma múltiple. La resistencia a lenalidomida incluye la resistencia que aparece tras un periodo inicial de tratamiento con respuesta positiva a la lenalidomida, de manera que el tumor responde positivamente a la terapias de combinación.

Se propociona la utilización de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento de tumores. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento de linfoma de células B. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento del mieloma múltiple. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento del linfoma no de Hodgkin. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento de la leucemia mielógena crónica. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento del mieloma múltiple de estadio temprano. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento del pre-mieloma múltiple. La exposición proporciona además un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida, o una composición de un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y una composición de lenalidomida o pomalidomida, como terapia de combinación en el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda macroglobulinemia de Waldenström.

Dado a conocer en la presente memoria, los kits pueden comprender un constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado, lenalidomida o pomalidomida, e instrucciones para utilizar el constructo y lenalidomida en una terapia de combinación para el tratamiento del cáncer, incluyendo el cáncer resistente a la lenalidomida. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y lenalidomida o pomalidomida pueden encontrarse, cada uno, en formas de administración separadas, pueden encontrarse cada una en una composición tal como se describe en la presente memoria, o pueden encontrarse juntos en una composición tal como se describe en la presente memoria, o pueden estar separados pero destinados a ser combinados o mezclarse entre sí en un portador adecuado antes de la administración en un paciente que presenta cáncer. En algunos aspectos, los kits comprenden un portador farmacéuticamente aceptable e instrucciones para mezclar el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado, e instrucciones para mezclar la lenalidomida o pomalidomida con el portador. El portador farmacéuticamente

aceptable para el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado puede ser el mismo o diferente que el portador farmacéuticamente aceptable para la lenalidomida o pomalidomida. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y la lenalidomida o pomalidomida preferentemente se encuentran presentes en el kit en una cantidad eficaz para el tratamiento de cáncer en un paciente que presenta el cáncer, p.ej., una cantidad sinérgicamente eficaz, incluyendo una cantidad eficaz para tratar sinérgicamente el cáncer resistente a lenalidomida, o el kit puede incluir instrucciones para establecer y/o administrar una cantidad sinérgicamente eficaz para el tratamiento del cáncer. Para la administración parenteral, el kit puede comprender un dispositivo para infundir el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y/o lenalidomida o pomalidomida, o composición de los mismos, en un sujeto, incluyendo, aunque sin limitación, una jeringa y aguja o un catéter. La resistencia a lenalidomida incluye la resistencia que aparece tras un periodo inicial de tratamiento con respuesta positiva, de manera que el tumor responde positivamente a la terapia de combinación.

En cualquiera de los sistemas, composiciones, kits, métodos y usos indicados o ejemplificados en el presente documento, la cantidad sinérgicamente eficaz de cualquiera o ambos del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y la lenalidomida o pomalidomida, pueden relacionarse con la inclusión del otro agente en la pareja. Por ejemplo, la cantidad sinérgicamente eficaz de lenalidomida o pomalidomida puede ser una función de la cantidad sinérgicamente eficaz del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado, o una cantidad sinérgicamente eficaz del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado puede ser una función de la cantidad sinérgicamente eficaz de lenalidomida o pomalidomida. El constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y la lenalidomida o pomalidomida actúan sinérgicamente para producir un efecto potenciado de eliminación tumoral respecto al efecto de eliminación tumoral de cada agente por sí solo. La cantidad sinérgicamente eficaz puede variar, por ejemplo, según la edad, género, el estado general de salud del paciente, las características físicas del paciente, el tipo de tumor, el estadio del tumor y otros factores que se esperaría que fuesen conocidos por el médico que administraría el constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado y la lenalidomida o pomalidomida como terapia de combinación en el paciente.

Los ejemplos a continuación se proporcionan para describir la exposición en mayor detalle. Pretenden ser ilustrativos, y no limitativos, de la exposición.

Ejemplo 1

Línea celular modelo de terapia de combinación de constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado + lenalidomida

En estos experimentos, en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID, por sus siglas en inglés) CB.17 hembra de 8 a 12 semanas de edad se implantaron 0,2 ml de matriz MATRIGEL® al 50% que contenía 10 millones de células de mieloma múltiple NCI-H929 por vía subcutánea en el flanco. Tras alcanzar los tumores un tamaño medio de 200 a 300 mm³, los ratones se agruparon por parejas en diferentes grupos y después se trataron con vehículo (PBS), interferón alfa (IFN-alfa) no atenuado libre a razón de 0,5 mg/kg, una dosis subóptima de un constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b-145D (2,5 mg/kg, equivalente molar a 0,5 mg/kg de IFN; i.p., quincenalmente, según determinación en estudios de eficacia *in vivo* previos), un constructo de anticuerpo-IFN alfa-2b-145D de isotipo correspondiente (isotipo correspondiente al anticuerpo anti-CD38, sin especificidad anti-CD38), lenalidomida sola (2,5 mg/kg), una combinación de interferón alfa no atenuado libre y lenalidomida, una combinación de lenalidomida y una dosis subóptima del constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b-145D o una combinación del constructo de anticuerpo de control de isotipo-IFN alfa-2b-145D y lenalidomida. La cantidad del constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b atenuado administrado se normalizó respecto a un equivalente molar de IFN-alfa de 0,5 mg/kg de interferón libre administrado en los animales. Los resultados de estos experimentos se muestran en la fig. 1 y en la fig. 2. Un animal se sacrificó si el tumor crecía hasta un volumen superior a 2000 mm³ antes de completarse el estudio.

La fig. 2 muestra que a menos efecto sinérgico del interferón alfa no atenuado (interferón libre, no parte de un constructo) y lenalidomida. La combinación de interferón y lenalidomida retrasó el crecimiento tumoral en comparación con interferón o lenalidomida solos, aunque eventualmente se iniciaba el crecimiento tumoral, con un rápido incremento del volumen tumoral en aproximadamente un mes de iniciar el tratamiento.

En contraste, la fig. 1 muestra el efecto sinérgico de la combinación de constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b y lenalidomida. Aunque cada uno de constructo, lenalidomida e interferón alfa, utilizados solos, retrasó el crecimiento tumoral en comparación con el control de vehículo, eventualmente se iniciaba el crecimiento tumoral y se aceleraba en dos semanas a aproximadamente un mes. En contraste, la combinación del constructo y lenalidomida demostró una supresión del crecimiento tumoral durante la duración completa del experimento. El efecto fue tanto significativo como marcadamente diferente de los efectos aditivos de interferón y lenalidomida, de manera que la presencia del constructo de anticuerpo anti-CD38-interferón alfa-2b atenuado pudo superar el inicio del crecimiento tumoral observado incluso al utilizar un constructo de anticuerpo de control de isotipo.

Ejemplo 2

Línea celular modelo de terapia de combinación de constructo de anticuerpo anti-CD38-IFN alfa-2b aglucosilado atenuado + lenalidomida

- 5 En este experimento, en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (SCID) CB.17 hembra de 8 a 12 semanas de edad se implantaron 1×10^7 células tumorales de mieloma múltiple H929 en Matrigel® al 50% por vía subcutánea en el flanco. Se midió el volumen tumoral mediante un calibrador quincenalmente. Tras alcanzar los tumores un tamaño medio de 170 a 350 mm³, los ratones fueron asignados aleatoriamente y se inició el tratamiento. Un animal se sacrificó si el tumor crecía hasta un volumen superior a 2000 mm³ antes de completarse el estudio el día 60.
- 10 En el presente ejemplo, se investigó el nivel de dosis y el intervalo entre dosis de administración de un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón alfa-2b aglucosilado atenuado (A10.21 (T106A)) en combinación con lenalidomida. A10.21 (T106A) es un anticuerpo IgG4 anti-CD38 x10.21 fusionado con IFN alfa-2b aglucosilado atenuado que presenta las sustituciones A145D y T106A. El régimen de tratamiento y los resultados se resumen en la Tabla 5 y los datos para animales individuales se muestran en la figura 3A a 3J. Se asignaron diez animales a cada uno de los grupos 1 a 10. El tratamiento puede causar una “regresión parcial” (RP) o una regresión completa (RC) del tumor en un animal. En una respuesta de RP, el volumen tumoral era 50% o inferior de su volumen el día 1 en tres mediciones consecutivas durante el curso del estudio, e igual o superior a 13,5 mm³ en una o más de estas tres mediciones. En una respuesta de RC, el volumen tumoral era inferior a 13,5 mm³ en tres mediciones consecutivas durante el estudio. Un animal con una respuesta de RC al final del estudio se clasificó adicionalmente como superviviente libre de tumor (SLT).
- 20

Tabla 5. Régimen de tratamiento de terapia de combinación y resumen de resultados.

Grupo	Tratamiento 1				Tratamiento 2				MT V (n) Día 60	R P	R C	SL T
	Agente	mg/kg	Vía	Programa	Agente	mg/kg	Vía	Programa				
1#	Vehículo	-	ip	Bisemanal durante 29 días	-	-	-	-	-	0	0	0
2	lenalidomida	25	ip	Cada día x21	-	-	-	-	726 (1)	1	0	0
3	A10.21 (T106A)	0,3	ip	Bisemanal durante 29 días	-	-	-	-	425 (4)	0	0	0
4	A10.21 (T106A)	0,3	ip	Bisemanal durante 29 días	lenalidomida	25	ip	Dosis diaria x 21	405 (8)	8	0	0
5	A10.21 (T106A)	1	ip	Bisemanal durante 29 días	-	-	-	-	70 (10)	2	4	4
6	A10.21 (T106A)	1	ip	Bisemanal durante 29 días	lenalidomida	25	ip	Dosis diaria x 21	0 (10)	1	9	9
7	A10.21 (T106A)	1	ip	Cada 4 semanas durante 29 días	-	-	-	-	1008 (5)	0	0	0
8	A10.21 (T106A)	1	ip	Cada 4 semanas durante 29 días	lenalidomida	25	ip	Dosis diaria x 21	304 (10)	5	3	1
9	A10.21 (T106A)	3	ip	Cada 4 semanas durante 29 días	-	-	-	-	2(8)	1	6	5
10	A10.21 (T106A)	3	ip	Cada 4 semanas durante 29 días	lenalidomida	25	ip	Dosis diaria x 21	0 (10)	0	10	10

- Grupo de control (vehículo)
 Punto final del estudio - 60 días o volumen tumoral superior a 2000 mm³, el que ocurra antes
 MTV (n) - mediana de volumen tumoral al final del estudio (para el cálculo se utilizó el número de animales supervivientes)
 RP - n° de regresiones parciales
 RC - n° de regresiones completas
 SLT - n° de supervivientes libres de tumores

La Tabla 5 y la fig. 3 muestran el efecto sinérgico de la combinación de una dosis subóptima de un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón alfa-2b aglucosilado atenuado (T106A) y lenalidomida. La combinación de lenalidomida y un anticuerpo anti-CD38 fusionado con un interferón alfa-2b aglucosilado atenuado permitió una reducción de los niveles de dosis y un incremento de los intervalos de administración del constructo que se requerían para inhibir eficazmente el crecimiento tumoral. Aunque el constructo o la lenalidomida utilizados solos retrasaron el crecimiento tumoral respecto al control de vehículo, el crecimiento tumoral eventualmente se reiniciaba. En contraste, la combinación del constructo A10.21 de anticuerpo-IFN alfa2b aglucosilado atenuado (T106A) y lenalidomida demostró una supresión del crecimiento tumoral durante un periodo de tiempo prolongado. Además, se alcanzó una supervivencia libre de tumores a los 60 días en: (i) todos los animales tratados con 3 mg/kg de A10.21 (T106A) una vez cada 4 semanas durante 29 días en combinación con lenalidomida, o (ii) todos los animales tratados con 1 mg/kg de A10.21 (T106A) quincenalmente durante 29 días en combinación con lenalidomida. El gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier (fig. 4) muestra una supervivencia mejorada el día 60 (el intervalo más largo estudiado) con la combinación de estos compuestos en comparación con lenalidomida sola. De acuerdo con lo anterior, la combinación de dichos compuestos facilita una administración menos frecuente y la administración de niveles de dosis más bajos de lenalidomida y/o anti-CD-38-IFN alfa2b atenuado.

Ejemplo 3

Estudio de pomalidomida

Estos experimentos se llevaron a cabo para determinar la eficacia de la combinación de un régimen de dosis no curativo de un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón alfa-2b atenuado y un régimen de dosis no curativo de pomalidomida en el modelo de xenoinjerto de mieloma múltiple humano H929 en ratones SCID CB17 hembra. La pomalidomida, como la lenalidomida, es un derivado y un análogo de la talidomida con potencia incrementada contra el mieloma múltiple y una toxicidad reducida.

Brevemente, en sesenta ratones SCID CB.17 hembra se inyectaron 1x10⁷ células tumorales H929 por vía subcutánea en el flanco derecho. El tratamiento con pomalidomida y un anticuerpo anti-CD38 fusionado con interferón alfa-2b atenuado se inició tras alcanzar los tumores un volumen medio de 150 mm³. El punto final para el estudio fue alcanzar un volumen tumoral de 2000 mm³. Las cohortes se dividieron del modo siguiente, tal como se resume en la Tabla 6: Grupo 1, Vehículo (PBS); Grupo 2, pomalidomida sola (2,5 mg/kg); Grupo 3, anti-CD38- IFN α - atenuado (40 μ g/dosis); Grupo 4, anti-isotipo-IFN α -atenuado (40 μ g/dosis); Grupo 5, pomalidomida (2,5 mg/kg) más anti-CD38-IFN α atenuado (40 μ g/dosis); y Grupo 6, pomalidomida (2,5 mg/kg) más anti-isotipo-IFN α -atenuado (40 μ g/dosis); la administración de pomalidomida se inició el día 1 y finalizó el día 21; la administración de constructo de fusión de anticuerpo-interferón se inició el día 1 y finalizó el día 28.

Tabla 6. Grupos, fármacos y tratamiento.

Gr.	N	Régimen 1				Régimen 2			
		Agente	mg/kg	Vía	Programa	Agente	mg/kg	Vía	Programa
1	10	Vehículo (PBS)	40*	ip	Bisemanal x4	-	-	-	-
2	10	Pomalidomida	2,5	ip	Dosis diaria x 21	-	-	-	-
3	10	Anti-CD38-IFN-alpha2b atenuado (h10A2-IFN-145D)	40*	ip	Bisemanal x4	-	-	-	-
4	10	Control de isotipo (KLH-IFN-145D)	40*	ip	Bisemanal x4	-	-	-	-
5	10	Pomalidomida	2,5	ip	Dosis diaria x 21	Anti-CD38-IFNalpha2b atenuado (h10A2-IFN-145D)	40*	ip	Bisemanal x4
6	10	Pomalidomida	2,5	ip	Dosis diaria x 21	Control de isotipo (KLH-IFN-145D)	40*	ip	Bisemanal x4

40*=Dosis de 40 μ g/ratón, que equivale a aproximadamente 2 mg/kg

5 El tratamiento de pomalidomida sola no retrasó sustancialmente el crecimiento tumoral a la dosis utilizada. El tratamiento de anti-CD38-IFN alfa2b atenuado solo no causó un encogimiento robusto de los tumores durante la duración del estudio. Siete de los 10 ratones mostraron un nuevo crecimiento tumoral mínimo (fig. 5). En contraste, en los ratones tratados con la combinación de pomalidomida y anti-CD38-IFN alfa2b atenuado, sólo 4 de cada 10 mostraron un nuevo crecimiento mínimo, y 6 de los 10 ratones mostraron aparentemente la curación de sus tumores. Los ratones tratados con pomalidomida y anticuerpo de control de isotipo irrelevante-IFN alfa2b atenuado habían estabilizado sus tumores durante un periodo de aproximadamente 10 días, aunque después los tumores iniciaron el crecimiento, aunque a una velocidad algo más lenta que los controles de vehículo.

10 La exposición no se encuentra limitada a las realizaciones descritas y ejemplificadas anteriormente, sino que es capaz de variación y modificación dentro del alcance según las reivindicaciones adjuntas.

LISTADO DE SECUENCIAS

15 <110> Teva Pharmaceuticals Australia Pty. Ltd.

<120> Combinación de lenalidomida y constructo polipeptídico, y usos de la misma

<130> 185704-3020

<160> 217

<170> PatentIn versión 3.5

20 <210> 1

<211> 258

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 1

Val Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg
 1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His
 20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
 35 40 45

Gly Ala Phe Ile Ser Lys His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr
 50 55 60

Gln Pro Leu Met Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile
 65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
 85 90 95

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
 100 105 110

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr
 115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
 130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp
 145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
 165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
 180 185 190

Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
 195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
 210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
 225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser
 245 250 255

Glu Ile

- 5 <210> 2
- <211> 258
- <212> PRT
- <213> Macaca fascicularis

ES 2 736 121 T3

<400> 2

Leu Pro Arg Trp Arg Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg
 1 5 10 15

Phe Pro Glu Thr Val Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His
 20 25 30

Pro Glu Met Arg His Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys
 35 40 45

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

Gln Pro Leu Val Lys Leu Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Thr
 65 70 75 80

Leu Leu Trp Ser Arg Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val
 85 90 95

Gln Arg Asp Met Phe Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala
 100 105 110

Asp Asp Leu Thr Trp Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr
 115 120 125

Gln Ser Cys Pro Asp Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser
 130 135 140

Val Phe Trp Lys Thr Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly
 145 150 155 160

Val Val His Val Met Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys
 165 170 175

Asn Ser Thr Phe Gly Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys
 180 185 190

Val Gln Ala Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser
 195 200 205

Arg Asp Leu Cys Gln Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile
 210 215 220

Ser Lys Arg Asn Ile Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp
 225 230 235 240

Lys Phe Leu Gln Cys Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser
 245 250 255

Gly Ile

5

<210> 3
 <211> 188
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente artificial

<400> 3

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

5

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 4

<211> 165

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 4

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

- 5 <210> 5
- <211> 165
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- 10 <223> Completamente artificial

ES 2 736 121 T3

<400> 5

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

- 5 <210> 6
- <211> 188
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- <220>
- 10 <223> Completamente artificial

ES 2 736 121 T3

<400> 6

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

5 <210> 7

<211> 165

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente artificial

ES 2 736 121 T3

<400> 7

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys
 100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140

Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
 165

<210> 8

<211> 188

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 8

Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys
1 5 10 15

Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
20 25 30

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
35 40 45

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
50 55 60

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
65 70 75 80

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser
85 90 95

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
115 120 125

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
165 170 175

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
180 185

<210> 9

<211> 492

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente artificial

<400> 9

10 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg

ES 2 736 121 T3

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490

<210> 10

<211> 492

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente artificial

ES 2 736 121 T3

<400> 10

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

ES 2 736 121 T3

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285
 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320
 Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 325 330 335
 Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
 340 345 350
 Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 355 360 365
 Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
 370 375 380
 Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
 385 390 395 400
 Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
 405 410 415
 Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
 420 425 430
 Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
 435 440 445
 Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
 450 455 460
 Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
 465 470 475 480
 Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490

<210> 11
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 11

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

5

ES 2 736 121 T3

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
 340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
 370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
 385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
 405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
 420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
 435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
 450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490

ES 2 736 121 T3

<210> 12
 <211> 495
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 12
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

ES 2 736 121 T3

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
 325 330 335
 His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
 340 345 350
 Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
 355 360 365
 Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
 370 375 380
 Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
 385 390 395 400
 Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
 405 410 415

ES 2 736 121 T3

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 13

<211> 495

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 13

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

10

ES 2 736 121 T3

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
 325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
 340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
 355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
 370 375 380

ES 2 736 121 T3

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
485 490 495

<210> 14

<211> 495

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 14

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

10

ES 2 736 121 T3

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
 325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
 340 345 350

ES 2 736 121 T3

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
 355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
 370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
 385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
 405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
 420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
 435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
 450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser
 465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490 495

<210> 15

<211> 492

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 15

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

10

ES 2 736 121 T3

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

ES 2 736 121 T3

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
 340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
 370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
 385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
 405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
 420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
 435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
 450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490

<210> 16

<211> 492

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 16

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

10

ES 2 736 121 T3

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

ES 2 736 121 T3

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
 340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
 370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
 385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
 405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
 420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
 435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
 450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490

<210> 17

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<220>

<221> VARIANTE

10 <222> (42)..(42)

<223> X = His o Pro

<220>

<221> VARIANTE

<222> (76)..(76)

15 <223> X = Ser o Leu

ES 2 736 121 T3

<220>
 <221> VARIANT
 <222> (80)..(80)
 <223> X = Phe o Ile

5 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (83)..(83)
 <223> X = Lys o Arg

10 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (85)..(85)
 <223> X = Ser o Thr

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (108)..(108)
 <223> X = Leu o Met

<400> 17
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Xaa Leu Xaa Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Xaa Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

20 <210> 18
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (1)..(1)
 <223> X = Glu o Gln

ES 2 736 121 T3

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (17)..(17)
 <223> X = Thr o Ser

5

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (20)..(20)
 <223> X = Ile o Val

10

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (29)..(29)
 <223> X = Phe o Leu

15

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (38)..(38)
 <223> X = Gln o Arg

20

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (40)..(40)
 <223> X = Glu o Gly o His o Ala

25

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (62)..(62)
 <223> X = Glu o Gln

30

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (70)..(70)
 <223> X = Ile o Met

35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (100)..(100)
 <223> X = Lys o Gly o Thr

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (102)..(102)
 <223> X = Asn o Gln

<400> 18
 Xaa Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

ES 2 736 121 T3

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Xaa Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Xaa Tyr Xaa Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 122
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

10 <220>
<221> VARIANTE
<222> (40)..(40)
<223> X = Ala o Pro

15 <220>
<221> VARIANTE
<222> (58)..(58)
<223> X = Val o Thr

20 <220>
<221> VARIANTE
<222> (95)..(95)
<223> X = Phe o Tyr

<220>
<221> VARIANTE
<222> (102)..(102)
<223> X = Met o Leu

25 <400> 19
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
1 5 10 15

ES 2 736 121 T3

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Xaa Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Xaa Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ile Arg Xaa Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 20
- <211> 120
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

- <220>
- 10 <221> VARIANTE
- <222> (17)..(17)
- <223> X1 = S o T

- <220>
- 15 <221> VARIANTE
- <222> (20)..(20)
- <223> X2 = I o V

- <220>
- 20 <221> VARIANTE
- <222> (29)..(29)
- <223> X3 = F o L

<220>
<221> VARIANTE
<222> (38)..(38)
<223> X4 = R o Q

- <220>
- 25 <221> VARIANTE
- <222> (40)..(40)
- <223> X5 = A o H

- <220>
- 30 <221> VARIANTE
- <222> (70)..(70)
- <223> X6 es I o M

ES 2 736 121 T3

<400> 20

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

Xaa Val Lys Xaa Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Xaa Thr Asp Ser
20 25 30

Val Met Asn Trp Val Xaa Gln Xaa Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Xaa Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 21

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<220>

10 <221> VARIANTE

<222> (31)..(31)

<223> X = Arg o Gly

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (32)..(32)

<223> X = Tyr o Ser

<220>

20 <221> VARIANTE

<222> (54)..(54)

<223> X = Ser o Glu o Gln

<220>

<221> VARIANTE

<222> (77)..(77)

<223> X = Asn o Thr

25 <220>

<221> VARIANTE

<222> (97)..(97)

<223> X = Met o Leu

ES 2 736 121 T3

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (102)..(102)
 <223> X = Asn or Gln or Glu

5 <400> 21
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Xaa Xaa
 20 25 30
 Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45
 Leu Leu Tyr Tyr Tyr Xaa Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Xaa Ser Gly Ile
 65 70 75 80
 Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Xaa Thr Trp Ser Ser Xaa Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 22
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

15 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (24)..(24)
 <223> X = Lys o Gly o Gln

20 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (53)..(53)
 <223> X = Asn o Gln

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (54)..(54)
 <223> X = Arg o Asp

25 <220>
 <221> VARIANTE
 <222> (89)..(89)
 <223> X = Met o Ala

ES 2 736 121 T3

<400> 22

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Xaa Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Xaa Xaa Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 23

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<220>

10 <221> VARIANTE

<222> (24)..(24)

<223> X1 = K o Q

<220>

15 <221> VARIANTE

<222> (89)..(89)

<223> X2 = A o M

ES 2 736 121 T3

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Xaa Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Xaa Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 24

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 24

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 25

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 25

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 26

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 26

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

10 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 27
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 27
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10

<210> 28
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 28

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 29

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 29

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 30

<211> 108

ES 2 736 121 T3

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

5 <400> 30
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn Asp Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 31
<211> 121
<212> PRT
10 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 31

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 32

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

10 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 33
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 33
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Val Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile
 65 70 75 80
 Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 34
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Arg Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 35

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

Thr Leu Lys Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

10 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<400> 37

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 38

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 38

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

10 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 39
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Completamente sintético

<400> 39
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile
65 70 75 80
Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Glu Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115 120

10 <210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 40

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 41

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

10 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 42
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Completamente sintético

<400> 42
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30
Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45
Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Leu Lys Asn Gln Ile
65 70 75 80
Ser Leu Lys Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 43
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 43

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 44

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

10 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Leu Asp Val Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 45
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 45
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 46
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 46

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 47

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 47

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

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

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

10 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 48
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 48
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Ile Arg Leu Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 49
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 49

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 50

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 50

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 52

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Arg Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 53

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 53

Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 55

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Met Thr
85 90 95

Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln Leu Thr
100 105 110

Val Leu Gly
115

<210> 56

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 56

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Gly Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 58

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Arg Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 59

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 59

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Arg Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 61

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Arg Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 62

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 62

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 64

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 65

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 65

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 67

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 68

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 68

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 70

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asp Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 71

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 71

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Ala Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 73

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 74

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 74

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 76

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Thr Trp Ser Ser Asn Ala Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 77

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 77

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 79

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 80

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 80

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 82

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr His Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 83

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 83

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Lys Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 85

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Glu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 86

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 86

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Gly Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 88

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Pro Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 89

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 89

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Ser Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 91

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Pro Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 92

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 92

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Glu Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 94

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Pro Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 95

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 95

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Asn Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 97

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Asp Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 98

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 98

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 100

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 101

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completely synthetic.

<400> 101

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Asn Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 103

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Asp Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 104

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 104

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 106

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 107

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 107

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 109

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 110

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 110

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 112

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 113

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 113

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 115

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 116

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 116

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 118

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 119

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 119

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

10 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile

ES 2 736 121 T3

<400> 121

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Gln Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 122

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Asp Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

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

Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys
85 90 95

Met Ile Trp Ala Ser Asn Gly Ser Gly Val Leu Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

10

<210> 123

<211> 117

ES 2 736 121 T3

<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 123
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15
Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Arg Tyr
20 25 30
His Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Glu Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45
Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser Ser Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Asn Thr Gly Ile
65 70 75 80
Leu Val Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Met Thr Trp Ser Ser Asn Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110
Leu Thr Val Leu Gly
115

5 <210> 124
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <223> Completamente sintético

<400> 124
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

ES 2 736 121 T3

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 125
<211> 117
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

<400> 125
Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Glu Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

10 Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 126
<211> 117

ES 2 736 121 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

5 <400> 126
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
 20 25 30
 Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45
 Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
 65 70 75 80
 Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 127
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 127
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15

ES 2 736 121 T3

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Gln Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

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

Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 128

<211> 117

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 128

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

Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
20 25 30

Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
35 40 45

Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
65 70 75 80

10

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

Leu Thr Trp Ser Ser Gln Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly
115

<210> 129

<211> 117

ES 2 736 121 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

5 <400> 129
 Gln Ala Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Ala Arg Leu Thr Cys Thr Leu Pro Ser Asp Ile Asn Val Gly Ser
 20 25 30
 Tyr Asn Ile Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ser Pro Pro Arg Tyr
 35 40 45
 Leu Leu Tyr Tyr Tyr Ser Asp Ser His Lys Gly Gln Gly Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Lys Asp Val Ser Thr Thr Ser Gly Ile
 65 70 75 80
 Leu Leu Ile Ser Gly Leu Gln Ser Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Leu Thr Trp Ser Ser Glu Gly Ser Gly Val Phe Gly Gly Gly Thr Gln
 100 105 110
 Leu Thr Val Leu Gly
 115

<210> 130

<211> 122

<212> PRT

10 <213> Homo sapiens

<400> 130

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

ES 2 736 121 T3

20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Val Thr Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Ile Arg Met Ser Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 131
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

5

<400> 131
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Arg Ser Asn
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Lys Val Ala Val Thr Thr Gly Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

10 115 120

<210> 132
<211> 120
<212> PRT
<213> Rattus norvegicus

ES 2 736 121 T3

<400> 132

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

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

Val Met Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Lys Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Ile Tyr Leu Ser Gly Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ser Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 133

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 134
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 134
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 135
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 135

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 136

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 136

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 137
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 137
 Gln Met Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Thr Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Ala Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Arg Ser Met Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 138
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 138

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 139

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 139

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

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

10 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Glu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 140
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Completamente sintético

<400> 140
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 141
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 141

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

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

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gln Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 142

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 142

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

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

10 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 143
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 143
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 144
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 144

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 145

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 145

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 146
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 146
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Gln Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 147
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 147

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 148

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 148

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

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

10 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Glu Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 149
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Completamente sintético

<400> 149
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
20 25 30
Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Gly Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 150
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 150

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Pro Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 151

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 151

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

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

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

10

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Thr Thr Lys Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 152
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 152
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 153
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 153

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Thr Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 154

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 154

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

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

10 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Lys Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 155
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 155
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 156
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 156

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 157

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 157

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30

10 Val Met Asn Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 158
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Completamente sintético

<400> 158
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Leu Thr Asp Ser
20 25 30
Val Met Asn Trp Val Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

10 <210> 159
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 159

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

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

Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 160

<211> 120

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 160

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

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

10 Val Met Asn Trp Val Gln Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Asn Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

ES 2 736 121 T3

<210> 161
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 161
 Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Ser
 20 25 30
 Val Met Asn Trp Val Gln Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 162
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 162

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

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

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

Gly Trp Ile Asp Pro Glu Tyr Gly Arg Thr Asp Val Ala Glu Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Thr Gly Tyr Gln Ser Gly Tyr Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 163

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Rattus norvegicus

<400> 163

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Thr Ser Ile Ser Ile Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Thr Met Asn Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Asn Met Gln Ala
65 70 75 80

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

10 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 164

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 164

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

5 <210> 165

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente sintético

<400> 165

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

ES 2 736 121 T3

<210> 166
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<223> Completamente sintético

<400> 166
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30
Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

10 <210> 167
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 167

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 168

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 168

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

10 Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 169

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 169

Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

5 <210> 170

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente sintético

<400> 170

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

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

ES 2 736 121 T3

<210> 171
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 171
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Glu Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg

10 100 105

<210> 172
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 172

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 173

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 173

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Pro Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 174

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 174

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
          20          25          30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
          85          90          95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
    
```

5

<210> 175

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente sintético

<400> 175

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
          20          25          30

Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Asp
          35          40          45

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
          50          55          60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
          85          90          95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
          100          105
    
```

ES 2 736 121 T3

<210> 176
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 176
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Glu Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

10

<210> 177
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 177

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 178

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 178

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Glu Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 179

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 179

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

5 <210> 180

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente sintético

<400> 180

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

ES 2 736 121 T3

<210> 181
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 181
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Pro Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

10

<210> 182
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 182

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 183

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 183

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ser Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 184

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 184

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

5 <210> 185

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente sintético

<400> 185

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Asp Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

ES 2 736 121 T3

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

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 186
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

10

<210> 187
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 187

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 188

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 188

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 189

<211> 108

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 736 121 T3

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 189

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
           20           25           30

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

Tyr Lys Ala Ser Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
           50           55           60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
           85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
           100          105
    
```

5

<210> 190

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Completamente sintético

<400> 190

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
           20           25           30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
           85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
           100          105
    
```

ES 2 736 121 T3

<210> 191
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 191
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gly Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
 20 25 30
 Val Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

10

<210> 192
 <211> 108
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 192

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 193

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 193

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

10 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

Tyr Lys Ala Ser Gln Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

<210> 194

<211> 121

15 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 194

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 195

<211> 327

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<400> 195

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

ES 2 736 121 T3

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 325

<210> 196

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

5

<400> 196

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

ES 2 736 121 T3

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

- <210> 197
- <211> 106
- <212> PRT
- <213> Homo sapiens

5

<400> 197
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
 1 5 10 15

ES 2 736 121 T3

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

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

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 100 105

<210> 198
 <211> 105
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

<400> 198
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
 20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 100 105

<210> 199
 <211> 492
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 736 121 T3

<400> 199

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

Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
 65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
 165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
 195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
 225 230 235 240

ES 2 736 121 T3

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
 290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
 325 330 335

Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser
 340 345 350

Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu
 355 360 365

Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His
 370 375 380

Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser
 385 390 395 400

Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr
 405 410 415

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val
 420 425 430

Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys
 435 440 445

Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
 450 455 460

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
 465 470 475 480

Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490

<210> 200
 <211> 495
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

5

ES 2 736 121 T3

<400> 200

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

ES 2 736 121 T3

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr
 325 330 335

His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg
 340 345 350

Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe
 355 360 365

Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro
 370 375 380

Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys
 385 390 395 400

Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr
 405 410 415

Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly
 420 425 430

Val Gly Val Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala
 435 440 445

Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys
 450 455 460

Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser
 465 470 475 480

Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
 485 490 495

<210> 201
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Completamente sintético

<400> 201
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

5 <210> 202
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 10 <223> Completamente sintético

<400> 202
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10

15 <210> 203
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

<400> 203
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

20 <210> 204
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 204
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
 20

30 <210> 205
 <211> 25
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 205

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
20 25

<210> 206

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 206

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
20 25 30

Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
100 105 110

10 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 207

<211> 121

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 207

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

<210> 208

<211> 121

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Completamente sintético

<400> 208

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

ES 2 736 121 T3

<210> 209
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Completamente sintético

<400> 209
 Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Ser
 20 25 30
 Ser Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
 65 70 75 80
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 85 90 95
 Cys Ala Arg Val Gly Gly Ala Gly Gly Trp Pro Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 210
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Completamente sintético

ES 2 736 121 T3

<400> 210

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

<210> 211

<211> 165

5

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

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

ES 2 736 121 T3

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
130 135 140

Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
165

<210> 212

<211> 165

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys
100 105 110

ES 2 736 121 T3

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140

Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
 165

<210> 213

<211> 165

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Met Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys
 100 105 110

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125

Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140

Gly Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser
 145 150 155 160

Leu Arg Ser Lys Glu
 165

10

<210> 214

<211> 165

<212> PRT

<213> Homo sapiens

ES 2 736 121 T3

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (106)..(106)
 <223> X es A, C, D, E, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, V, W, Y

5 <400> 214
 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
 1 5 10 15
 Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
 20 25 30
 Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
 35 40 45
 Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
 50 55 60
 Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
 65 70 75 80
 Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
 85 90 95
 Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Xaa Glu Thr Pro Leu Met Lys
 100 105 110
 Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu
 115 120 125
 Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg
 130 135 140
 Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Gln Ser
 145 150 155 160
 Leu Arg Ser Lys Glu
 165

<210> 215
 <211> 164
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens

10

ES 2 736 121 T3

<400> 215

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met
1 5 10 15

Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp
20 25 30

Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln
35 40 45

Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe
50 55 60

Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu
65 70 75 80

Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu
85 90 95

Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu
100 105 110

Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr
115 120 125

Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala
130 135 140

Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser Thr Asn Leu Gln Gln Ser Leu
145 150 155 160

Arg Ser Lys Glu

<210> 216

<211> 637

5 <212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Lys Leu Arg Thr Ala Thr Met Asp Cys Thr Trp Arg Ile Leu Phe Leu
1 5 10 15

Val Ala Ala Ala Thr Gly Thr His Ala Glu Val Gln Leu Val Gln Ser

ES 2 736 121 T3

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285

Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 305 310 315 320

Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 325 330 335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 340 345 350

Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
 435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser
 465 470 475 480

Leu Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile
 485 490 495

Ser Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln
 500 505 510

Glu Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu
 515 520 525

ES 2 736 121 T3

His Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser
530 535 540

Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu
545 550 555 560

Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly
565 570 575

Val Ala Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
580 585 590

Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser
595 600 605

Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Asp Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser
610 615 620

Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
625 630 635

<210> 217

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Homo sapiens

<400> 217

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ser Asp
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Asn Thr His Pro Arg
85 90 95

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

ES 2 736 121 T3

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

REIVINDICACIONES

- 5 1. Combinación de (i) un constructo que comprende un anticuerpo que se une específicamente a CD38 y que comprende la RDC1, RDC2 y RDC3 de cadena pesada de SEC ID nº 18 y la RDC1, RDC2 y RDC3 de cadena ligera de SEC ID nº 22 y que está fusionada con un interferón alfa-2b atenuado e (ii) lenalidomida o pomalidomida, para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células β , mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.
- 10 2. Combinación para la utilización según la reivindicación 1, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 18 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 22.
- 15 3. Combinación para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29.
- 20 4. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anticuerpo comprende una región constante de IgG4 humana.
- 25 5. Combinación para la utilización según la reivindicación 4, en la que la región constante de la IgG4 humana comprende una prolina en la posición 228 según el sistema de numeración EU.
6. Combinación para la utilización según la reivindicación 4 o 5, en la que la región constante de la IgG4 humana comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256 de la región constante según el sistema de numeración EU.
- 30 7. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el anticuerpo comprende una región constante de IgG1 humana.
8. Combinación para la utilización según la reivindicación 7, en la que la región constante de la IgG1 humana comprende una tirosina en la posición 252, una treonina en la posición 254 y un ácido glutámico en la posición 256 de la región constante según el sistema de numeración EU.
- 35 9. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el interferón alfa-2b atenuado comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 3, SEC ID nº 5, SEC ID nº 6, SEC ID nº 7, SEC ID nº 212 ó SEC ID nº 213.
- 40 10. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el interferón alfa-2b atenuado comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 212 o SEC ID nº 213.
- 45 11. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el interferón alfa-2b atenuado comprende, respecto a la SEC ID nº 4, una mutación T106A y una mutación A145D.
- 50 12. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el interferón alfa-2b atenuado comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 212.
- 55 13. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que el constructo comprende un anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 27 y una región variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 29, y una región constante de la IgG4 humana, y el interferón alfa-2b atenuado comprende la secuencia de aminoácidos SEC ID nº 212.
- 60 14. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la combinación comprende lenalidomida y el constructo para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células β , mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.
- 65 15. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que la combinación comprende pomalidomida y el constructo para la utilización en el tratamiento de cualquiera de linfoma de células β , mieloma múltiple, mieloma múltiple de estadio temprano, pre-mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no de Hodgkin, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.

16. Combinación para la utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la lenalidomida o pomalidomida y el constructo se encuentran en una forma para la administración secuencial o en una forma para la administración sustancialmente a la vez.

Combinación de lenalidomida:

***Dosis de 2,5 mg/kg (submáxima), 2X/semana, 3 semanas**

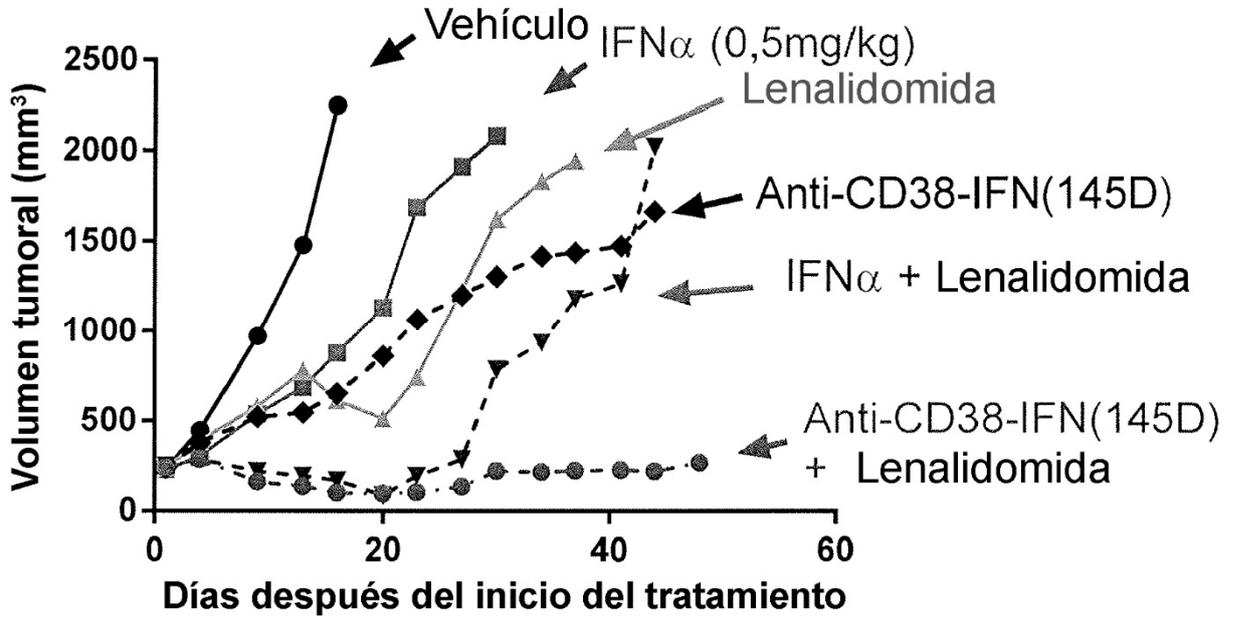


Fig. 1

Lenalidomida en combinación con IFNa atenuado

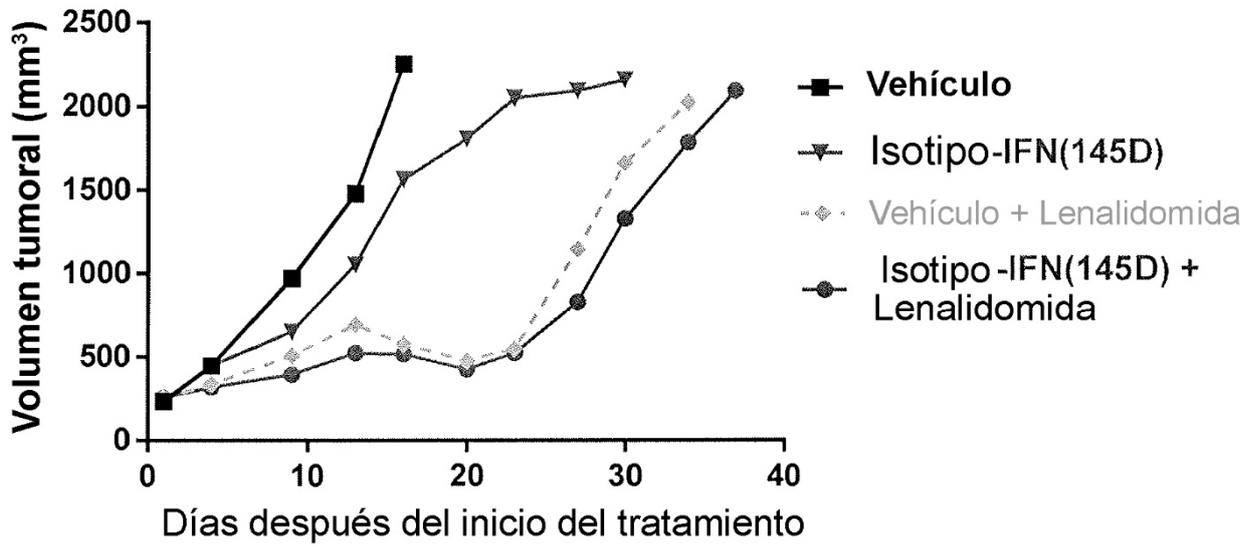


Fig. 2

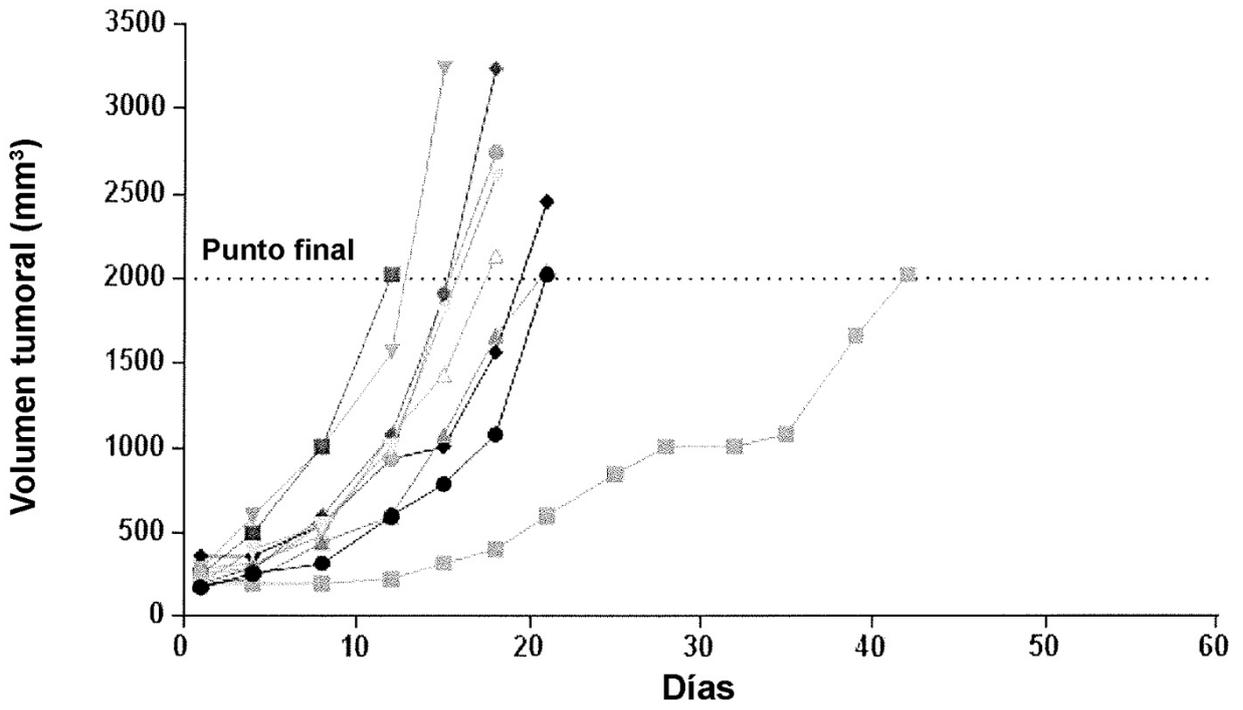


Fig. 3A

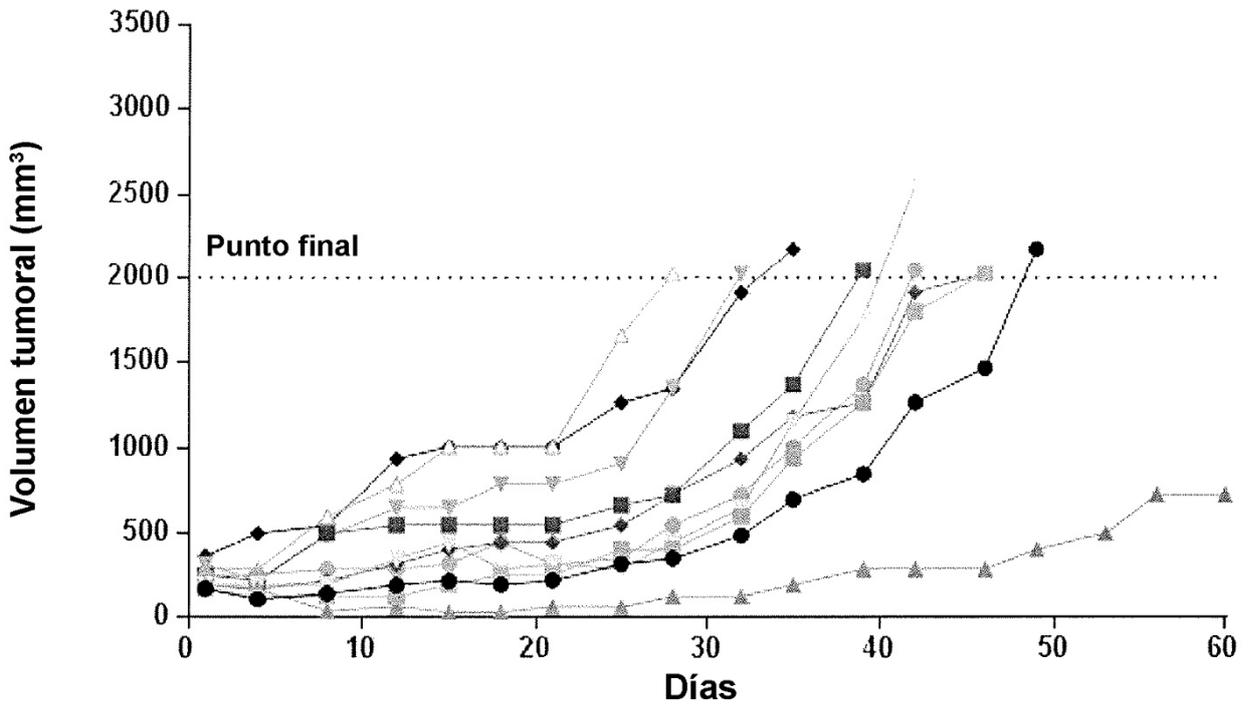


Fig. 3B

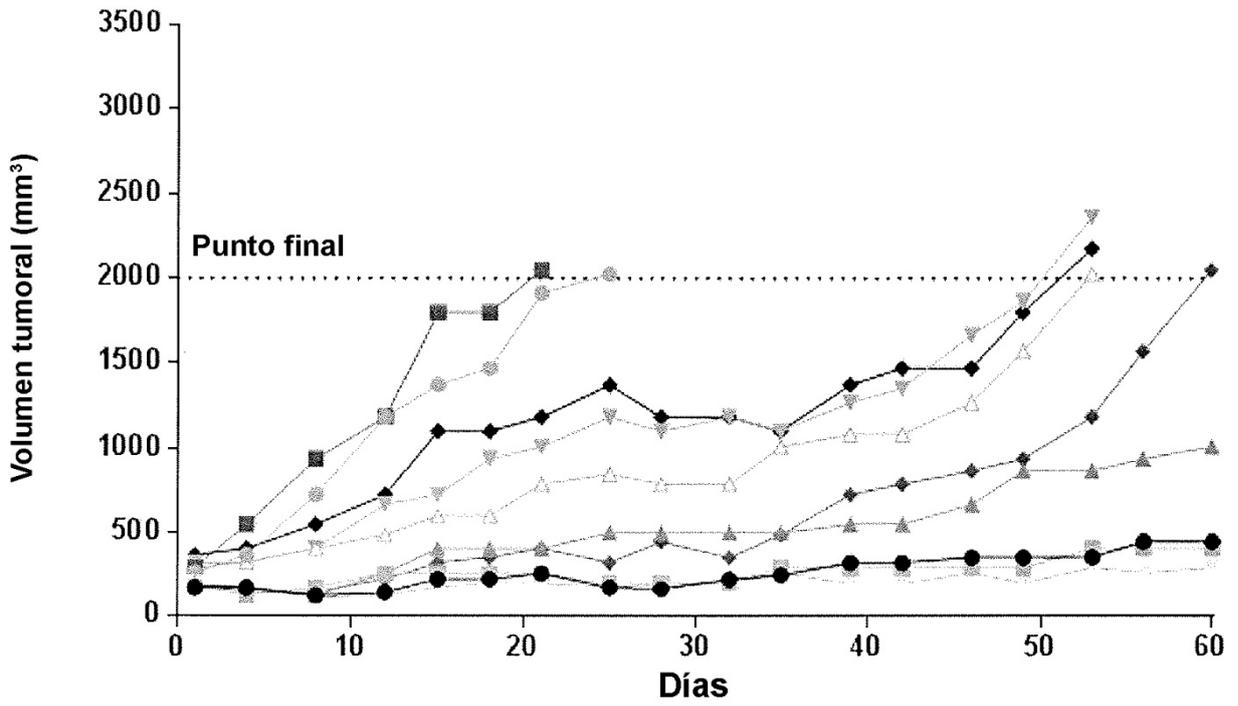


Fig. 3C

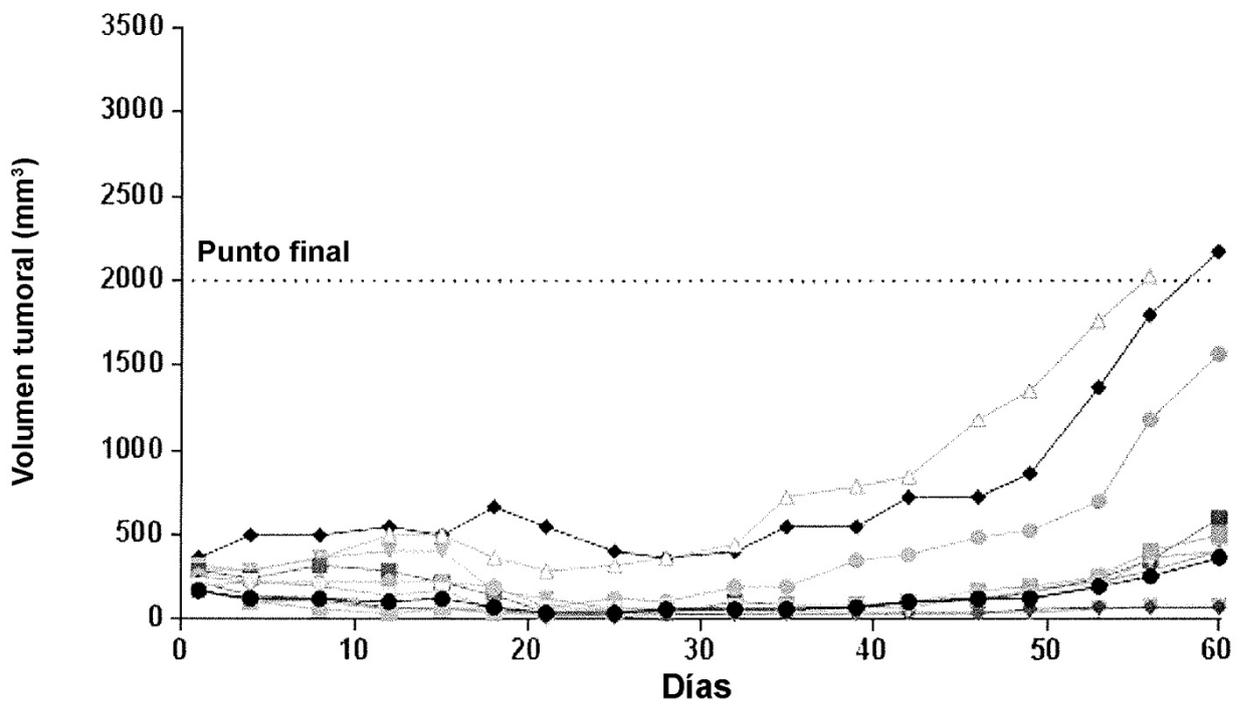


Fig. 3D

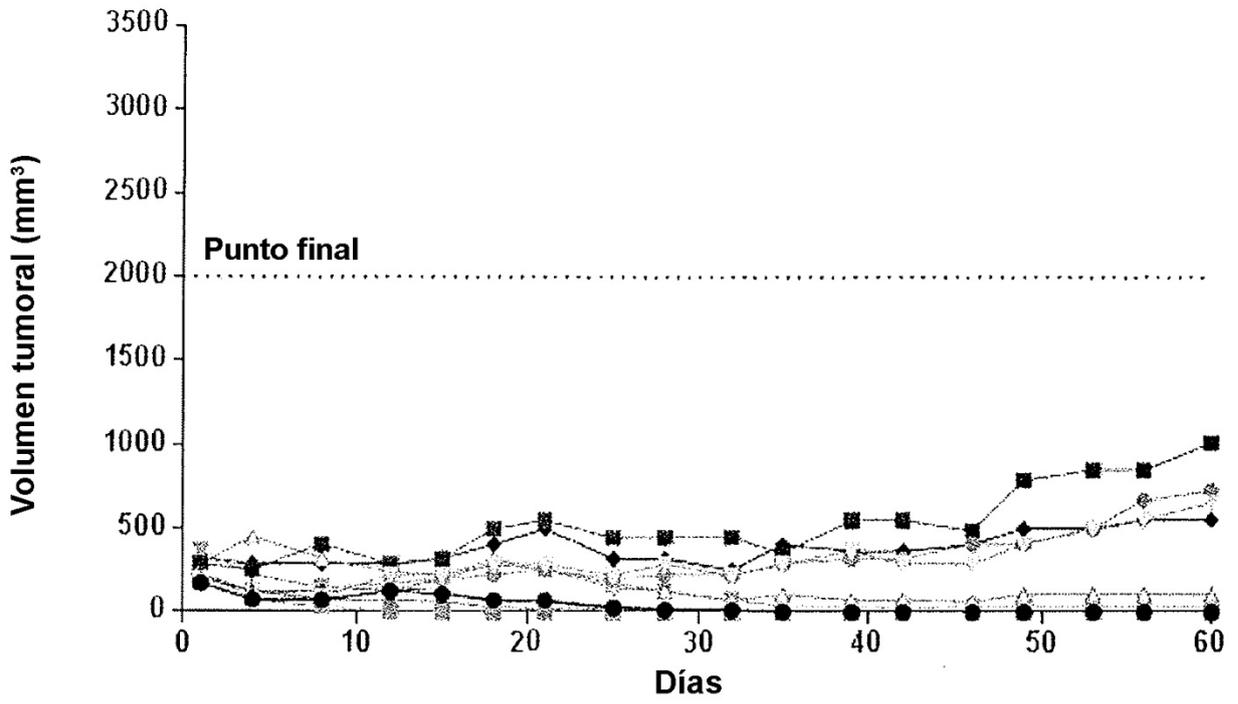


Fig. 3E

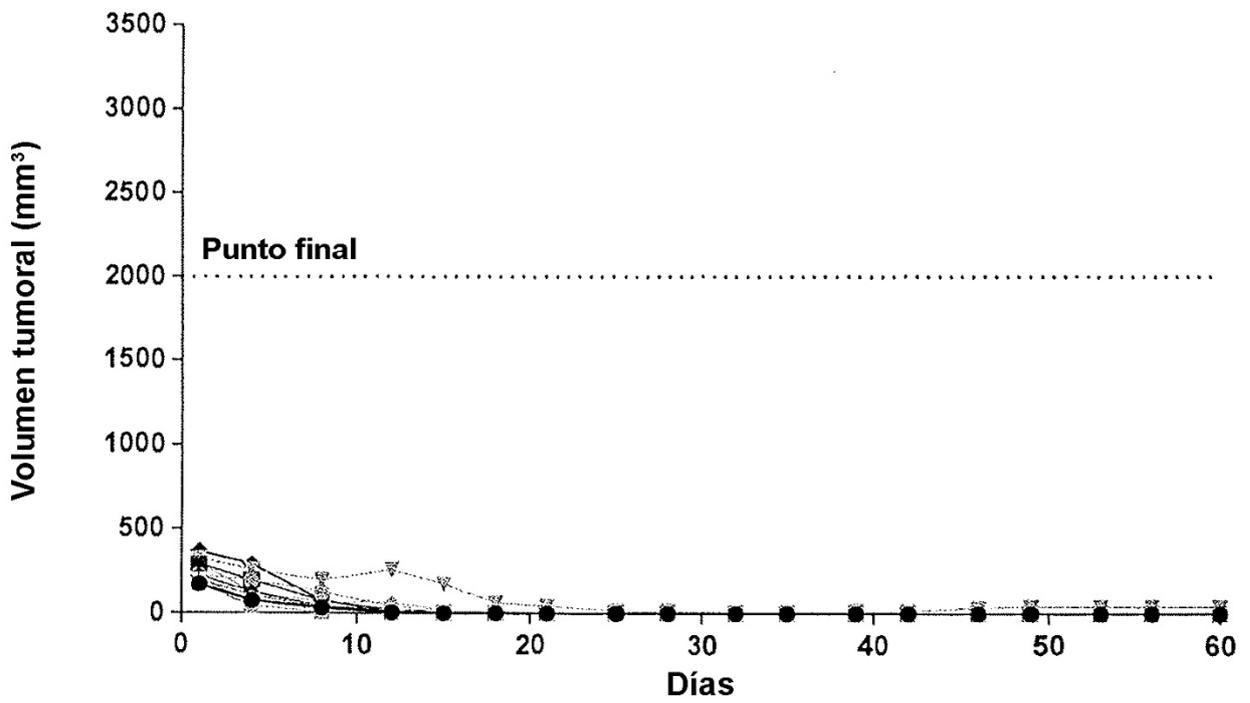


Fig. 3F

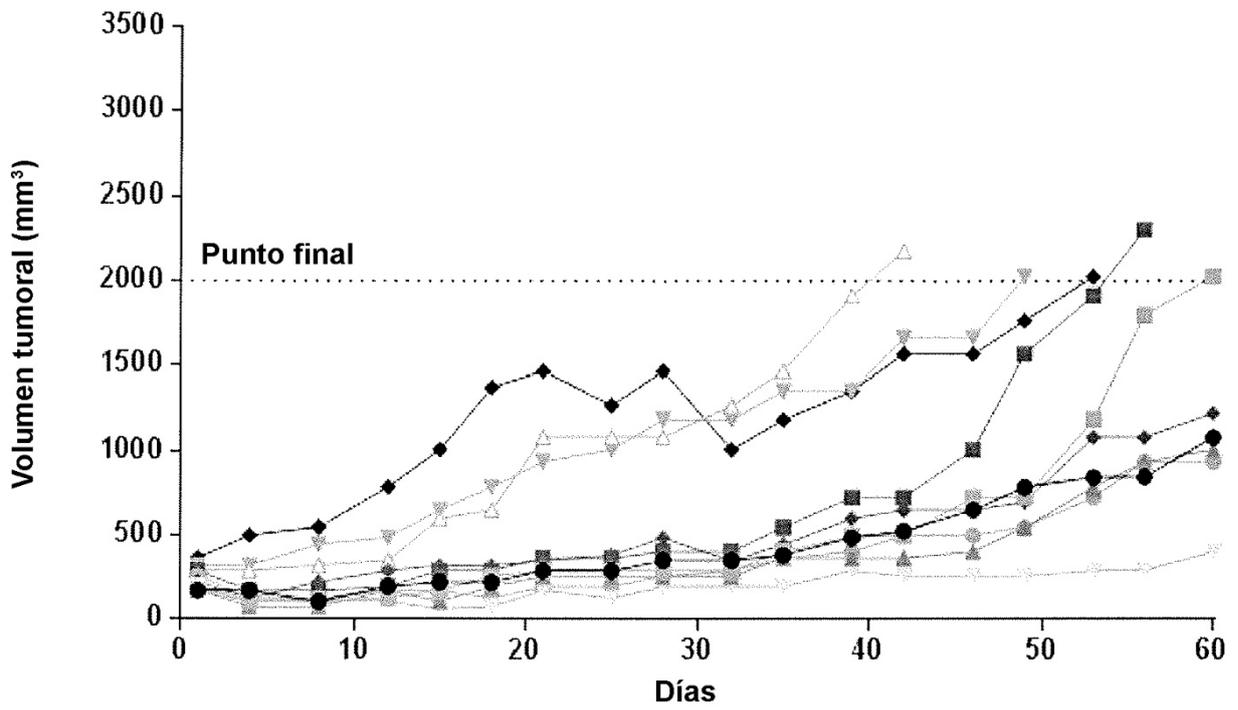


Fig. 3G

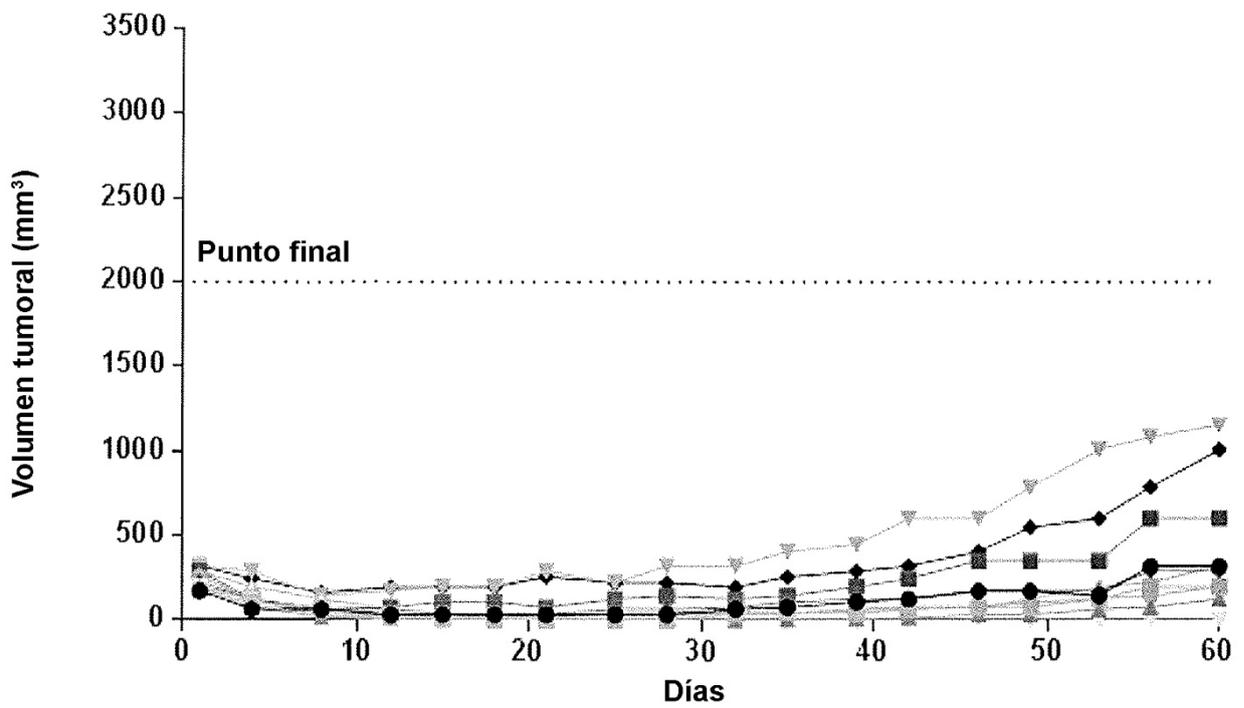


Fig. 3H

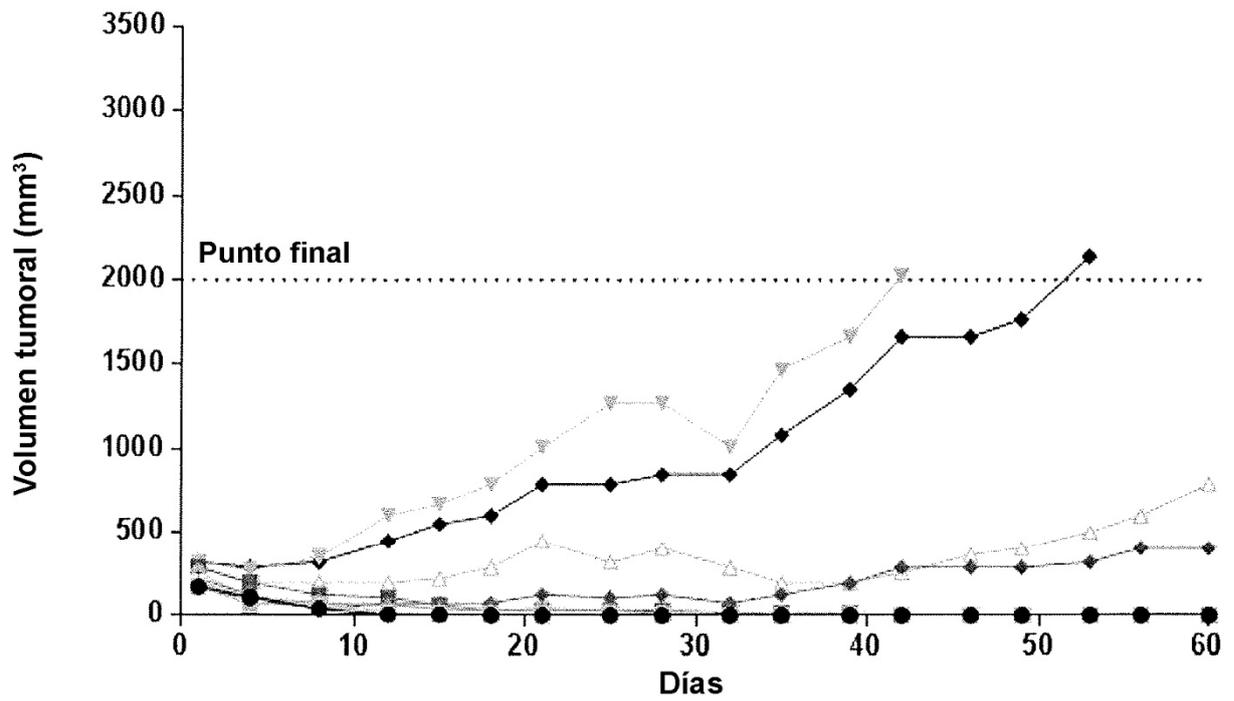


Fig. 3I

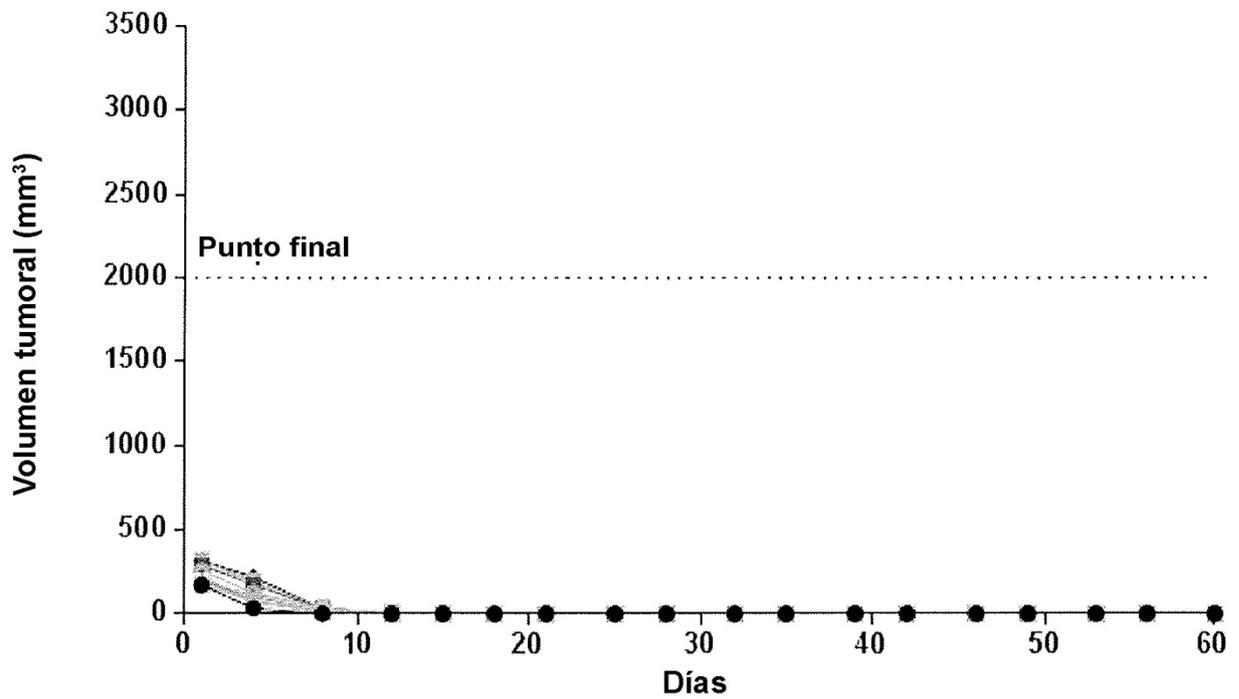
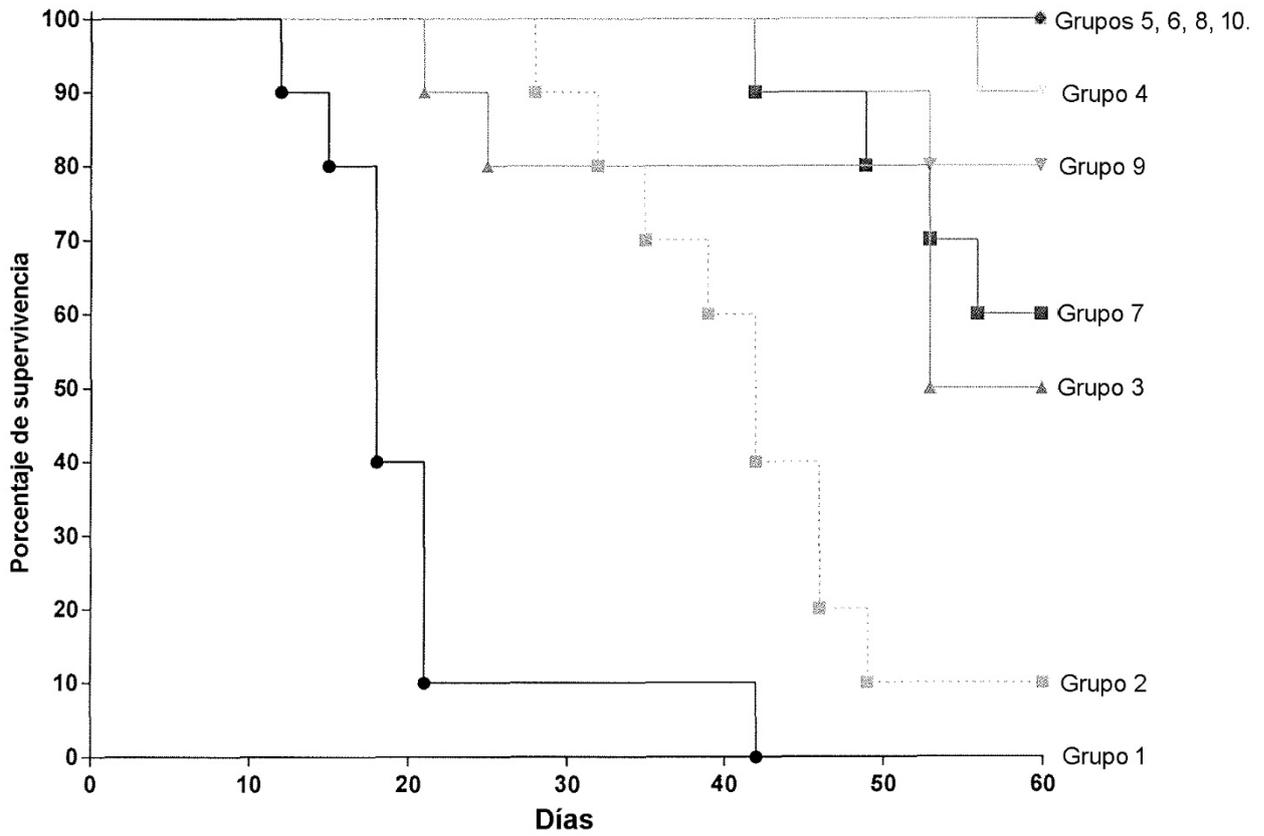


Fig. 3J



- Grupo 1: vehículo (i.p., quinc. durante 29 días)
- Grupo 2: lenalidomida (25 mg/kg, i.p., qd x 21)
- ▲ Grupo 3: A10.21 (T106A) (0,3 mg/kg, i.p., quinc. durante 29 días)
- Grupo 4: A10.21 (T106A) (0,3 mg/kg, i.p., quinc. durante 29 días), lenalidomida (25 mg/kg, i.p., qd x 21)
- ◆ Grupo 5: A10.21 (T106A) (1,0 mg/kg, i.p., quinc. durante 29 días)
- ⊙ Grupo 6: A10.21 (T106A) (1,0 mg/kg, i.p., quinc. durante 29 días), lenalidomida (25 mg/kg, i.p., qd x 21)
- Grupo 7: A10.21 (T106A) (1,0 mg/kg, i.p., q4sem. durante 29 días)
- △ Grupo 8: A10.21 (T106A) (1,0 mg/kg, i.p., q4sem. durante 29 días), lenalidomida (25 mg/kg, i.p., qd x 21)
- ▽ Grupo 9: A10.21 (T106A) (3,0 mg/kg, i.p., q4sem. durante 29 días)
- ◆ Grupo 10: A10.21 (T106A) (3,0 mg/kg, i.p., q4sem. durante 29 días), lenalidomida (25 mg/kg, i.p., qd x 21)

Fig. 4

**Estudio de combinación de pomalidoma n° 1
H929
Datos preliminares**

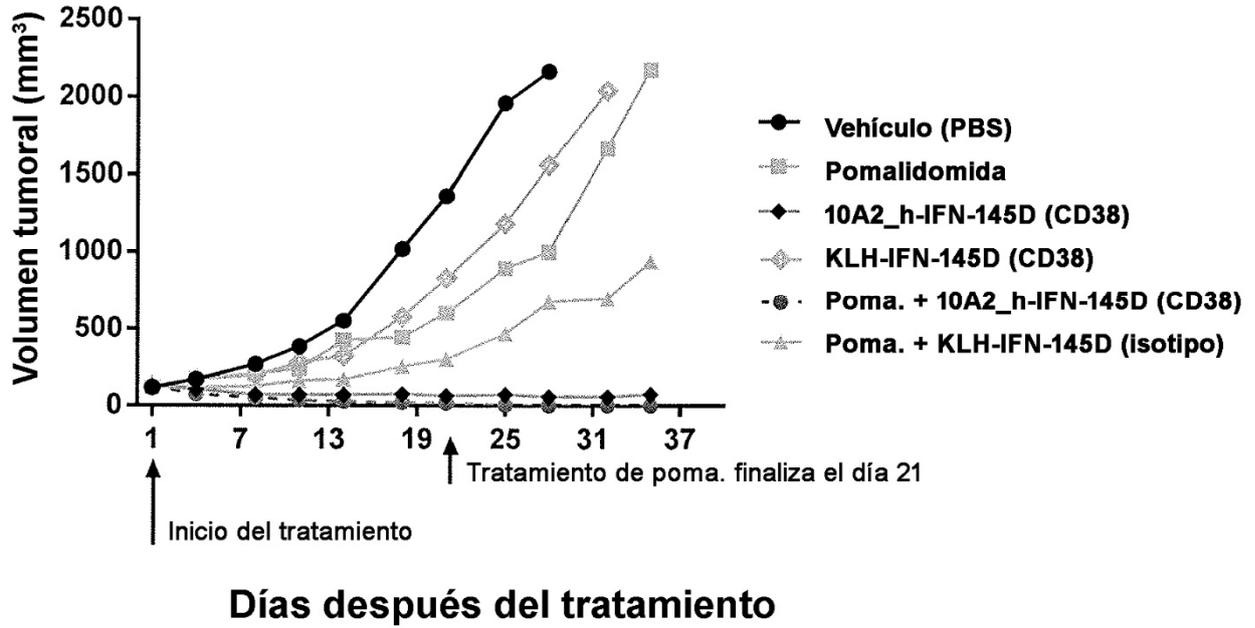


Fig. 5