

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 976**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/029128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014** **WO14144632**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14715526 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.12.2019** **EP 2970470**

54 Título: **Anticuerpos PAC1 humanos**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361792678 P

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

06.07.2020

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.0%)
One Amgen Center Drive M/S 28-2-C
Thousand Oaks, CA 91320-1799, US

72 Inventor/es:

XU, CEN y
HAMBURGER, AGNES EVA

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 770 976 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

Anticuerpos PAC1 humanos.

Antecedentes

Hay una necesidad no satisfecha significativa de terapias efectivas, particularmente terapias de profilaxis, para la migraña. Los resultados de múltiples estudios indican que ~14 millones de migrañosos en EE.UU. podrían estar cualificados y beneficiarse de una terapia preventiva efectiva y segura. Las terapias profilácticas para la migraña actualmente aprobadas son solo parcialmente efectivas y tienen considerables perfiles de efectos secundarios que limitan significativamente la capacidad de aceptación de estas medicaciones. A pesar de estas limitaciones, 4,5 millones de individuos con frecuentes cefaleas por migraña en EE.UU. toman medicación profiláctica para sus migrañas.

Los polipéptidos que activan la adenilato ciclasa de la pituitaria (PACAP) son péptidos de 38 aminoácidos (PACAP38) o 27 aminoácidos (PACAP27) que se aislaron primero de un extracto hipotalámico ovino en base a su capacidad para estimular la formación de cAMP en las células de la pituitaria anterior (Miyata, A., et al., "Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells", *Biochem Biophys Res Commun.* 1989; 164:567-574; Miyata, A., et al., "Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38).", *Biochem Biophys Res Commun.* 1990; 170:643-648). Los péptidos PACAP pertenecen a la superfamilia de glucagón-hormona de liberación de la hormona (GHRH)-secretina-polipéptido intestinal vasoactivo VIP con la secuencia de PACAP27 humano que comparte el 68% de identidad con el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) (Campbell, R.M. y Scanes, C.G., "Evolution of the growth hormone-releasing factor (GRF) family of peptides. *Growth Regul.*" 1992; 2:175-191). La forma principal de péptido PACAP en el cuerpo humano es PACAP38 y la farmacología de PACAP38 y PACAP27 no se ha mostrado que sea diferente del uno respecto al otro. A menos que se indique de otra forma en la presente memoria, PACAP o PACAP38 se usará para representar PACAP38, PACAP27 se usará para especificar PACAP27.

Tres receptores de PACAP se han presentado: uno que se une a PACAP con alta afinidad y tiene una afinidad mucho menor por VIP (receptor de PAC1, o simplemente "PAC1"), y dos que reconocen PACAP y VIP esencialmente igualmente bien (receptores VPAC1 y VPAC2, o simplemente "VPAC1" o "VPAC2", respectivamente) (Vaudry, D., et al. "Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery.", *Pharmacol Rev.* 2009, Sept. 61(3):283-357).

PACAP es capaz de unirse a los tres receptores (PAC1, VPAC1, VPAC2) con potencia similar y por consiguiente no es particularmente selectivo. VIP, por otro lado, se une con afinidad significativamente mayor a VPAC1 y VPAC2, en comparación con PAC1. Maxadilán, un péptido de 65 aminoácidos originalmente aislado de la mosca de la arena (Lerner, E.A., et al., "Isolation of maxadilan, a potent vasodilatory peptide from the salivary glands of the sand fly *Lutzomyia longipalpis*", *J Biol Chem.* 15 de junio de 1991; 266(17):11234-6; Lerner, E.A., et al., "Maxadilan, a PAC1 receptor agonist from sand flies", *Peptides.* Sept. 2007; 28(9):1651-1654.), es exquisitamente selectivo para PAC1 en comparación con VPAC1 o VPAC2, y por consiguiente puede usarse como un agonista selectivo de PAC1.

El documento EP 2 048 162 A1 se refiere a un anticuerpo anti-PAC1 capaz de reconocer un PAC1 que tiene una estructura nativa y usos del mismo asociados con actividad de PAC1. La producción y caracterización de anticuerpos al receptor tipo I PACAP se trata además por Zvirbliene et al. (*Hybridoma* 1999, Vol. 18(4):335-342). La expresión y localización de PACAP y sus variantes del receptor tipo I específicas en tejido de cáncer de próstata humano se ha presentado por Moretti et al. (*Ann N Y Acad Sci.* 2006, Vol. 1070(1):440-9). La inducción de ataques tipo migraña en pacientes con migraña mediante infusión de PACAP38 y el receptor de PACAP como una diana nueva para el tratamiento de migraña se ha tratado por Schytz et al. (*Neurotherapeutics* 2010, Vol. 7(2):191-6).

Compendio

La presente invención se refiere a un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a PAC1 humano. En particular, la presente invención proporciona:

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente al receptor de tipo I de polipéptido que activa la adenilato ciclasa de la pituitaria humana (PAC1), que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, en el que:

(a) la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174;

(b) la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:156 y la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174; o

(c) la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:182.

2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 1, en el que la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:182.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 1, en el que la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174.
4. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 1, en el que la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:156 y la región variable de cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 1, en el que el anticuerpo comprende:
 - (a) una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NOs:107-109 y 131-133; o
 - (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:82 y una cadena pesada que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NOs:107-109.
6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 5, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:131.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 5, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:132.
8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 5, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:133.
9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de 1 a 5, en el que el anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento de Fv, un díptico y un anticuerpo monocaténario.
10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 9, en el que el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal totalmente humano.
11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 9, en el que el anticuerpo es un anticuerpo tipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, preferiblemente en el que el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 aglucosilado.
12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 11, en el que el anticuerpo comprende una mutación en la posición N297 en su cadena pesada, preferiblemente una mutación N297G en su cadena pesada.
13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo de 12, en el que el anticuerpo comprende además mutaciones R292C y V302C en su cadena pesada.
14. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de 1 a 13.
15. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido de 14.
16. Una línea celular transformada con el vector de expresión de 15.
17. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
18. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de 1 a 13 para usar en el tratamiento de cefalea en un paciente.
19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para usar según 18, en el que la cefalea es migraña o cefalea en racimos.
20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para usar según 19, en el que la migraña es migraña episódica o migraña crónica.
21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para usar según cualquiera de 18 a 20, en el que el uso comprende tratamiento profiláctico.

En otro aspecto, se describe en la presente memoria un método de fabricación de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera como los anteriores, que comprende preparar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de una célula huésped como anteriormente que secreta el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

- 5 En otro aspecto, se describe en la presente memoria el tratamiento de una condición asociada con PAC1 en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de cualquiera de los anteriores.

Breve descripción de las figuras

- 10 La FIG. 1 muestra secuencias de CDR de cadena ligera anti-hPAC1 seleccionadas y secuencias de consenso de CDR de cadena ligera anti-hPAC1 definidas CDRL1-C1, CDRL1-C2, CDRL2-C1, CDRL2-C2, CDRL2-C3 y CDRL3-C1.

La FIG. 2 muestra secuencias de CDR de cadena pesada anti-hPAC1 seleccionadas y secuencias de consenso de CDR de cadena pesada anti-hPAC1 definidas CDRH1-C1, CDRH1-C2, CDRH2-C1, CDRH2-C2, CDRH2-C3 y CDRH3-C1.

- 15 Descripción detallada

Los encabezados de la sección usados en la presente memoria son por propósitos organizativos solo y no van a construirse como limitantes del tema descrito.

- 20 A menos que se defina de otra forma en la presente memoria, los términos científicos y técnicos usados en conexión con la presente memoria tendrán los significados que se entienden normalmente por los expertos en la técnica. Además, a menos que se necesite de otra forma por contexto, los términos singulares incluirán pluralidades y los términos plurales incluirán el singular.

- 25 Generalmente, las nomenclaturas usadas en conexión con, y técnicas de, cultivo celular y tisular, biología molecular, inmunología, microbiología, genética y química de proteína y ácido nucleico e hibridación descritas en la presente memoria son aquellas bien conocidas y usadas normalmente en la técnica. Los métodos y técnicas de la presente solicitud se realizan generalmente según métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se tratan a lo largo de la presente memoria a menos que se indique de otra forma. Véase, p.ej., Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 3ª ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates (1992), y Harlow y Lane Antibodies: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1990). Las reacciones enzimáticas y técnicas de purificación se realizan según las especificaciones del fabricante, como se consiguen normalmente en la técnica o como se describen en la presente memoria. La terminología usada en conexión con, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética, y química medicinal y farmacéutica descrita en la presente memoria son aquellos bien conocidos y normalmente usados en la técnica. Las técnicas estándar pueden usarse para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación y distribución farmacéutica y tratamiento de pacientes.

Debería entenderse que esta invención no está limitada a la metodología particular, protocolos, y reactivos, etc., descritos en la presente memoria y como tal pueden variar. La terminología usada en la presente memoria es con el propósito de describir solo realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de la presente invención, que se define únicamente por las reivindicaciones añadidas.

- 40 Distintos que en los ejemplos de operación, o donde se indique de otra forma, todos los números que expresan cantidades de ingredientes o condiciones de reacción usadas en la presente memoria deberían entenderse como modificados en todos los ejemplos mediante el término "aproximadamente". El término "aproximadamente" cuando se usa en conexión con porcentajes significa $\pm 10\%$.

Definiciones

- 45 El término "polinucleótido" o "ácido nucleico" incluye polímeros de nucleótidos tanto monocatenarios como bicatenarios. Los nucleótidos que comprenden el polinucleótido pueden ser ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido.

- 50 Una "molécula de ácido nucleico aislada" significa un ADN o ARN de origen genómico, ARNm, ADNc o sintético o alguna combinación de los mismos que no está asociado con todo o una parte de un polinucleótido en que el polinucleótido aislado se encuentra en la naturaleza, o está unido a un polinucleótido al que no está unido en la naturaleza. Por propósitos de esta descripción, debería entenderse que "una molécula de ácido nucleico que comprende" una secuencia de nucleótidos particular no incluye cromosomas intactos. Las moléculas de ácido nucleico aisladas "que comprenden" secuencias de ácido nucleico especificadas pueden incluir, además de las secuencias especificadas, secuencias de codificación para hasta diez o incluso hasta veinte proteínas distintas o partes de las mismas, o pueden incluir secuencias reguladoras unidas de forma operable que controlan la expresión

de la región de codificación de las secuencias de ácido nucleico enumeradas, y/o pueden incluir secuencias de vector.

A menos que se especifique otra cosa, el extremo de la izquierda de cualquier secuencia de polinucleótidos monocatenaria tratada en la presente memoria es el extremo 5'; la dirección de la izquierda de secuencias de polinucleótido bicatenarias se denomina como la dirección 5'. La dirección de 5' a 3' además de transcritos de ARN naciente se denomina como la dirección de transcripción; las regiones de secuencia en la hebra de ADN que tienen la misma secuencia que el transcrito de ARN que son 5' al extremo 5' del transcrito de ARN se denominan como "secuencias corriente arriba"; las regiones de secuencia en la hebra de ADN que tienen la misma secuencia que el transcrito de ARN que son 3' al extremo 3' del transcrito de ARN se denominan como "secuencias corriente abajo".

El término "secuencia de control" se refiere a una secuencia de polinucleótido que pueden afectar a la expresión y procesado de las secuencias de codificación a la que está ligada. La naturaleza de dichas secuencias de control puede depender del organismo huésped. En realizaciones particulares, las secuencias de control para procariotas pueden incluir un promotor, un sitio de unión ribosómica, y una secuencia de terminación de la transcripción. Por ejemplo, las secuencias de control para eucariotas pueden incluir promotores que comprenden uno o una pluralidad de sitios de reconocimiento para factores de transcripción, secuencias potenciadoras de la transcripción, y secuencias de terminación de la transcripción. "Secuencias de control" pueden incluir secuencia líder y/o secuencias compañeras de fusión.

El término "vector" significa cualquier molécula o entidad (p.ej., ácido nucleico, plásmido, bacteriófago o virus) usada para transferir la información que codifica la proteína en una célula huésped.

El término "vector de expresión" o "constructo de expresión" se refiere a un vector que es adecuado para la transformación de una célula huésped y contiene secuencias de ácido nucleico que dirigen y/o controlan (en conjunto con la célula huésped) la expresión de una o más regiones de codificación heteróloga unida de forma operativa a ella. Un constructo de expresión puede incluir, aunque no estar limitado a, secuencias que afectan o controlan la transcripción, traducción y, si están presentes los intrones, afectar al corte de ARN de una región de codificación unida de forma operable a ella.

Como se usa en la presente memoria, "unido de forma operable" significa que los componentes al que el término se aplica están en una relación que los permite realizar sus funciones inherentes bajo condiciones adecuadas. Por ejemplo, una secuencia de control en un vector que está "unido de forma operable" a una secuencia que codifica una proteína está ligada a ella de manera que la expresión de la secuencia de codificación de la proteína se consigue bajo condiciones compatibles con la actividad transcripcional de las secuencias de control.

El término "célula huésped" significa una célula que se ha transformado, o es capaz de transformarse, con una secuencia de ácido nucleico y de este modo expresa un gen de interés. El término incluye la progenie de la célula parental, sea o no la progenie idéntica en morfología o en constitución genética a la célula parental original, mientras el gen de interés esté presente.

El término "transducción" significa la transferencia de genes de una bacteria a otra, normalmente mediante un bacteriófago. "Transducción" también se refiere a la adquisición y transferencia de secuencias celulares eucariotas mediante retrovirus defectuosos para la replicación.

El término "transfección" significa la absorción de ADN extraño o exógeno por una célula, y una célula se ha "transfectado" cuando el ADN exógeno se ha introducido dentro de la membrana celular. Un número de técnicas de transfección se conocen bien en la técnica y se describen en la presente memoria. Véase, p.ej., Graham et al., 1973, *Virology* 52:456; Sambrook et al., 2001, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, *supra*; Davis et al., 1986, *Basic Methods in Molecular Biology*, Elsevier; Chu et al., 1981, *Gene* 13:197. Dichas técnicas pueden usarse para introducir uno o más restos de ADN exógeno en células huésped adecuadas.

El término "transformación" se refiere a un cambio en las características genéticas de una célula, y una célula se ha transformado cuando se ha modificado para contener nuevo ADN o ARN. Por ejemplo, una célula se transforma cuando se modifica genéticamente desde su estado nativo introduciendo nuevo material genético por medio de transfección, transducción u otras técnicas. Después de la transfección o transducción, el ADN de transformación puede recombinarse con el de la célula integrándose físicamente en un cromosoma de la célula, o puede mantenerse de forma transitoria como un elemento episomal sin replicarse, o puede replicarse independientemente como un plásmido. Una célula se considera que se ha "transformado de forma estable" cuando el ADN de transformación se replica con la división de la célula.

Los términos "polipéptido" o "proteína" se usan de forma intercambiable en la presente memoria para referirse a un polímero de residuos de aminoácido. Los términos también se aplican a polímeros de aminoácidos en que uno o más residuos de aminoácido es un análogo o mimético de un aminoácido que se da de forma natural correspondiente, además de polímeros de aminoácidos que se dan de forma natural. Los términos pueden además incluir polímeros de aminoácido que se han modificado, p.ej., mediante la adición de residuos de carbohidrato para formar glucoproteínas, o fosforilado. Los polipéptidos y proteínas pueden producirse mediante una célula que se da de forma natural y no recombinante; o se produce mediante una célula diseñada genéticamente o recombinante, y

comprenden moléculas que tienen la secuencia de aminoácidos de la proteína nativa, o moléculas que tienen supresiones de, adiciones a, y/o sustituciones de uno o más aminoácidos de la secuencia nativa. Los términos “polipéptido” y “proteína” específicamente incluyen anticuerpos, p.ej., anticuerpos anti-PAC1 (conocidos como anticuerpos PAC1), proteínas de unión a PAC1, anticuerpos o secuencias que tienen supresiones de, adiciones a, y/o sustituciones de uno o más aminoácidos de una proteína de unión al antígeno. El término “fragmento de polipéptido” se refiere a un polipéptido que tiene una supresión amino-terminal, una supresión carboxilo-terminal, y/o una supresión interna en comparación con la proteína de longitud completa. Dichos fragmentos pueden contener también aminoácidos modificados en comparación con la proteína de longitud completa. En ciertas realizaciones, los fragmentos son aproximadamente de cinco a 500 aminoácidos de largo. Por ejemplo, los fragmentos pueden ser de al menos 5, 6, 8, 10, 14, 20, 50, 70, 100, 110, 150, 200, 250, 300, 350, 400 o 450 aminoácidos de largo. Los fragmentos de polipéptido útiles incluyen fragmentos inmunológicamente funcionales de anticuerpos, que incluyen dominios de unión. En el caso de un anticuerpo de unión a PAC1, los fragmentos útiles incluyen aunque no están limitados a una región CDR, un dominio variable de una cadena pesada o ligera, una parte de una cadena de anticuerpo o solo su dominio variable que incluye dos CDR, y similares.

El término “proteína aislada” (p.ej., anticuerpo aislado), “polipéptido aislado” o “anticuerpo aislado” significa que una proteína, polipéptido o anticuerpo de estudio está libre de la mayoría de las demás proteínas con que normalmente se encontrarían y se ha separado de al menos aproximadamente el 50 por ciento de los polinucleótidos, lípidos, carbohidratos u otros materiales con los que se asocia en la naturaleza. Típicamente, una “proteína aislada”, “polipéptido aislado” o “anticuerpo aislado” constituye al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 25%, o al menos aproximadamente 50% de una muestra dada. ADN genómico, ADNc, ARNm u otro ARN, de origen sintético, o cualquier combinación de los mismos pueden codificar dicha proteína aislada. Preferiblemente, el polipéptido o anticuerpo de proteína aislado está sustancialmente libre de otras proteínas u otros polipéptidos u otros contaminantes que se encuentran en su medio natural que interferirían con su uso terapéutico, diagnóstico, profiláctico, de investigación u otro uso.

Los términos “PAC1 humano”, “PAC₁ humano”, “hPAC1” y “hPAC₁”, “receptor de PAC1 humano”, “receptor de PAC₁ humano”, “receptor de hPAC1” y “receptor de hPAC₁” se usan de forma intercambiable y se refieren al receptor tipo I de polipéptido que activa la adenilato ciclasa de la pituitaria humana. hPAC1 es una proteína de 468 aminoácidos designada como P41586 (PACR_HUMAN) en la base de datos UniProtKB/Swiss-Prot y está codificada por el gen ADCYAP1R1. PACAP-27 y PACAP-38 son los principales agonistas endógenos de PAC1. A menos que se especifique otra cosa o esté claro a partir del contexto en que se usa el término, “PAC1” se refiere a hPAC1 humano.

Una “variante” de un polipéptido (p.ej., una proteína de unión al antígeno, o un anticuerpo) comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o más residuos de aminoácido se insertan en, se suprimen de y/o se sustituyen en la secuencia de aminoácidos respecto a otra secuencia de polipéptidos. Las variantes incluyen proteínas de fusión.

Un “derivado” de un polipéptido es un polipéptido (p.ej., una proteína de unión al antígeno, o un anticuerpo) que se ha modificado químicamente de alguna manera distinta de variantes de inserción, supresión o sustitución, p.ej., por medio de conjugación a otro resto químico.

El término “que se da de forma natural” como se usa a lo largo de la memoria en conexión con los materiales biológicos tales como polipéptidos, ácidos nucleicos, células huésped y similares, se refiere a materiales que se encuentran en la naturaleza.

Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se dice que “se une específicamente a” su diana cuando la constante de disociación (K_D) es $\leq 10^{-6}$ M. El anticuerpo se une específicamente al antígeno diana con “alta afinidad” cuando la K_D es $\leq 1 \times 10^{-8}$ M. En un aspecto, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán a PAC1, o PAC1 humano con una $K_D \leq 5 \times 10^{-7}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 1 \times 10^{-7}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 5 \times 10^{-8}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 1 \times 10^{-8}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 5 \times 10^{-9}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 1 \times 10^{-9}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 5 \times 10^{-10}$; en otro aspecto los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos se unirán con una $K_D \leq 1 \times 10^{-10}$.

Un anticuerpo, fragmento de unión al antígeno del mismo o proteína de unión al antígeno “inhibe de forma selectiva” un receptor específico respecto a otros receptores cuando la CI50 del anticuerpo, fragmento de unión al antígeno del mismo o proteína de unión al antígeno en un ensayo de inhibición del receptor específico es al menos 50 veces menor que la CI50 en un ensayo de inhibición de otro receptor de “referencia”, p.ej., un receptor de hVPAC1 o hVPAC2. La “relación de selectividad” es la CI50 del receptor de referencia dividido por CI50 del receptor específico. Por ejemplo, si hPAC1 es el receptor específico y hVPAC1 es el receptor de referencia, y la CI50 de un anticuerpo anti-PAC1 particular descrito en la presente memoria frente a hPAC1 es 10 nM y frente a hVPAC1 es 10 μ M, ese anticuerpo particular puede caracterizarse como que tiene una relación de selectividad de 1000:1 para hPAC1 respecto a hVPAC1. CI50 es la dosis/concentración necesaria para alcanzar el 50% de la inhibición (de una función

biológica o bioquímica). Con ligandos radioactivos, CI50 es la concentración de un ligando competitivo que desplaza el 50% de la unión específica del radioligando. CE50 es la concentración o dosis necesaria para inducir una respuesta del 50% de la respuesta máxima.

Los datos K_i se generan típicamente en el contexto de experimentos de unión por competición, que se hacen típicamente uniendo un isótopo radioactivo (p.ej., un ^{125}I) a un "agonista". Los experimentos miden la unión del agonista en concentraciones crecientes de un "antagonista". K_i se refiere a la concentración del "antagonista" o compuesto de prueba, p.ej., un anticuerpo anti-PAC1 de prueba, que ocuparía el 50% de los receptores si no hubiera radioligando presente. K_i puede calcularse usando la ecuación $K_i = \text{CI50}/(1 + [L]/K_d)$, donde $[L]$ es la concentración del radioligando usado (p.ej., un anticuerpo PAC-1 marcado con ^{125}I) y K_d es la constante de disociación del radioligando. Véase, p.ej., Keen M, MacDermot J (1993) Analysis of receptors by radioligand binding. En: Wharton J, Polak JM (eds) Receptor autoradiography, principles and practice. Oxford University Press. Oxford.

"Región de unión al antígeno" significa una proteína, o una parte de una proteína, que se une específicamente a un antígeno específico. Por ejemplo, esa parte de un anticuerpo que contiene los residuos de aminoácidos que interactúan con un antígeno y otorga al anticuerpo su especificidad y afinidad por el antígeno se denomina como "región de unión al antígeno". Una región de unión al antígeno típicamente incluye una o más "regiones de unión complementarias" ("CDR"). Ciertas regiones de unión al antígeno también incluyen una o más regiones "estructurales". Una "CDR" es una secuencia de aminoácidos que contribuye a la especificidad de unión al antígeno y a la afinidad. Las regiones "estructurales" pueden ayudar en el mantenimiento de la conformación apropiada de las CDR para promover la unión entre la región de unión al antígeno y un antígeno.

En ciertos aspectos, los anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se unen a la proteína PAC1, o PAC1 humana, se describen en la presente memoria. En este contexto, una "proteína recombinante" es una proteína hecha usando técnicas recombinantes, es decir, a través de la expresión de un ácido nucleico recombinante como se describe en la presente memoria. Los métodos y técnicas para la producción de proteínas recombinantes se conocen bien en la técnica.

El término "anticuerpo" se refiere a una inmunoglobulina intacta de cualquier isotipo, o un fragmento de unión al antígeno de la misma que puede competir con el anticuerpo intacto para la unión específica al antígeno diana, e incluye, por ejemplo, anticuerpos quiméricos, humanizados, completamente humanos y biespecíficos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos. Un "anticuerpo" como tal es una especie de una proteína de unión al antígeno. Un anticuerpo intacto generalmente comprenderá al menos dos cadenas pesadas de longitud completa y dos cadenas ligeras de longitud completa, pero en algunos ejemplos pueden incluir menos cadenas tal como los anticuerpos que se dan de forma natural en los camélidos que pueden comprender solo cadenas pesadas. Los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos pueden derivarse únicamente de una única fuente, o pueden ser "quiméricos", es decir, diferentes partes del anticuerpo pueden derivarse de dos anticuerpos diferentes como se describe adicionalmente a continuación. Los anticuerpos o fragmentos de unión de los mismos pueden producirse en hibridomas, mediante técnicas de ADN recombinante, o mediante escisión enzimática o química de los anticuerpos intactos. A menos que se indique otra cosa, el término "anticuerpo" incluye, además de anticuerpos que comprenden dos cadenas pesadas de longitud completa y dos cadenas ligeras de longitud completa, derivados, variantes, fragmentos y mutaciones de los mismos, cuyos ejemplos se describen a continuación.

El término "cadena ligera" incluye una cadena ligera de longitud completa y fragmentos de la misma que tengan suficiente secuencia de región variable para conferir especificidad de unión. Una cadena ligera de longitud completa incluye un dominio de región variable, V_L , y un dominio de región constante, C_L . El dominio de región variable de la cadena ligera está en el extremo amino del polipéptido. Las cadenas ligeras incluyen cadenas kappa y cadenas lambda.

El término "cadena pesada" incluye una cadena pesada de longitud completa y fragmentos de la misma que tienen suficiente secuencia de región variable para conferir especificidad de unión. Una cadena pesada de longitud completa incluye un dominio de región variable, V_H , y tres dominios de región constante, C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} . El dominio V_H está en el extremo amino del polipéptido, y los dominios C_H están en el extremo carboxilo, siendo el C_{H3} el más cercano al extremo carboxi del polipéptido. Las cadenas pesadas pueden ser de cualquier isotipo, incluyendo IgG (que incluye los subtipos IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), IgA (que incluye los subtipos IgA1 e IgA2), IgM e IgE. En una realización, la cadena pesada es una IgG1 aglucosilada, p.ej., una HC de IgG1 con una mutación N297G.

El término "secuencia señal", "secuencia líder" o "péptido señal" se refiere a una cadena peptídica corta (3-60 aminoácidos de larga) que dirige el transporte de una proteína. Los péptidos señal también pueden denominarse señales de direccionamiento, secuencias señal, péptidos de tránsito, o señales de localización. Algunos péptidos señal se escinden de la proteína mediante peptidasa de señal después de transportarse las proteínas, de manera que la forma biológicamente activa de la proteína (p.ej., un anticuerpo como se describe en la presente memoria) es la forma más corta, escindida. Por consiguiente, los términos tales como "anticuerpo que comprende una cadena pesada...", "anticuerpo que comprende una cadena ligera...", etc., donde el anticuerpo se caracteriza por tener una cadena pesada y/o ligera con una secuencia identificada particular, se entiende que incluyen anticuerpos que tienen las secuencias identificadas específicas, anticuerpos que tienen las secuencias identificadas específicas excepto

que las secuencias señal están sustituidas por diferentes secuencias señal, además de anticuerpos que tienen las secuencias identificadas, menos cualquier secuencia señal.

El término “fragmento de unión al antígeno” (o simplemente “fragmento”) de un anticuerpo o cadena de inmunoglobulina (cadena pesada o ligera), como se usa en la presente memoria, comprende una parte (independientemente de cómo se obtiene o sintetiza esa parte) de un anticuerpo que carece de al menos algunos de los aminoácidos presentes en una cadena de longitud completa pero que es capaz de unirse específicamente a un antígeno. Dichos fragmentos son biológicamente activos en que se unen específicamente al antígeno diana y pueden competir con otros anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, por unión específica a un epítipo dado. En un aspecto, dicho fragmento retendrá al menos una CDR presente en la cadena ligera o pesada de longitud completa, y en algunos aspectos comprenderá una única cadena pesada y/o cadena ligera o parte de las mismas. Estos fragmentos biológicamente activos pueden producirse mediante técnicas de ADN recombinante, o pueden producirse, p.ej., mediante escisión enzimática o química de anticuerpos intactos. Los fragmentos de inmunoglobulina inmunológicamente funcionales incluyen, aunque no están limitados a Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, anticuerpos de dominio y anticuerpos monocatenarios, y pueden estar derivados de cualquier fuente de mamífero, incluyendo aunque no limitándose a humano, ratón, rata, camélido o conejo. Se contempla además que una parte funcional de los anticuerpos descritos en la presente memoria, por ejemplo, una o más CDR, podrían unirse de forma covalente a una segunda proteína o a una pequeña molécula para crear un agente terapéutico dirigido a una diana particular en el cuerpo, poseyendo propiedades terapéuticas bifuncionales, o teniendo una prolongada vida media en suero.

Un “fragmento Fab” está comprendido por una cadena ligera y las regiones C_{H1} y variable de una cadena pesada. La cadena pesada de una molécula Fab no puede formar un enlace disulfuro con otra molécula de cadena pesada.

Una región “Fc” contiene dos fragmentos de cadena pesada que comprenden los dominios C_{H1} y C_{H2} de un anticuerpo. Los dos fragmentos de cadena pesada se mantienen juntos mediante dos o más enlaces disulfuro y mediante interacciones hidrófobas de los dominios C_{H3}.

Un “fragmento Fab” contiene una cadena ligera y una parte de una cadena pesada que contiene el dominio V_H y el dominio C_{H1} y también la región entre los dominios C_{H1} y C_{H2}, de manera que el enlace disulfuro entre cadenas puede formarse entre las dos cadenas pesadas de los dos fragmentos Fab' para formar una molécula F(ab')₂.

Un “fragmento F(ab')₂” contiene dos cadenas ligeras y dos cadenas pesadas que contienen una parte de la región constante entre los dominios C_{H1} y C_{H2}, de manera que se forma un enlace disulfuro entre cadenas entre las dos cadenas pesadas. Un fragmento F(ab')₂ está compuesto por consiguiente de dos fragmentos Fab' que se mantienen juntos mediante un enlace disulfuro entre las dos cadenas pesadas.

La “región Fv” comprende las regiones variables de las cadenas tanto pesada como ligera, pero carece de las regiones constantes.

“Anticuerpos monocatenarios” son moléculas Fv en que las regiones variables de la cadena pesada y ligera se han conectado mediante un conector flexible para formar una única cadena polipeptídica, que forma una región de unión al antígeno. Los anticuerpos monocatenarios se tratan en detalle en la Publicación de Solicitud de Patente Internacional núm. WO 88/01649 y las Patentes de Estados Unidos núm. 4.946.778 y núm. 5.260.203.

Un “anticuerpo de dominio” es un fragmento de inmunoglobulina inmunológicamente funcional que contiene solo la región variable de una cadena pesada o la región variable de una cadena ligera. En algunos ejemplos, dos o más regiones V_H se unen de forma covalente con un conector peptídico para crear un anticuerpo de dominio bivalente. Las dos regiones V_H de un anticuerpo de dominio bivalente pueden dirigirse al mismo o diferentes antígenos.

Una “proteína de unión al antígeno bivalente” o “anticuerpo bivalente” comprende dos sitios de unión al antígeno. En algunos ejemplos, los dos sitios de unión tienen las mismas especificidades de antígeno. Los anticuerpos bivalentes pueden ser biespecíficos, véase, *infra*.

Una “proteína de unión al antígeno multiespecífica” o “anticuerpo multiespecífico” es uno que se dirige a más de un antígeno o epítipo.

Una proteína de unión al antígeno o anticuerpo “biespecífico”, “específico dual” o “bifuncional” es una proteína de unión al antígeno o anticuerpo híbrido, respectivamente, que tiene dos diferentes sitios de unión al antígeno diferentes. Los anticuerpos biespecíficos son una especie de proteína de unión al antígeno multiespecífica o anticuerpo multiespecífico y pueden producirse mediante una variedad de métodos que incluyen, aunque no están limitados a, fusión de hibridomas o unión de fragmentos Fab'. Véase, p.ej., Songsivilai y Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553. Los dos sitios de unión de una proteína de unión al antígeno o anticuerpo biespecíficos se unirán a diferentes epítopos, que pueden estar en las mismas o diferentes dianas de proteína.

El término “proteína de unión al antígeno de neutralización” o “anticuerpo de neutralización” se refiere a una proteína de unión al antígeno o anticuerpo, respectivamente, que se une a un ligando, evita la unión del ligando a su

compañero de unión e interrumpe la respuesta biológica que resultaría de otra forma de la unión del ligando a su compañero de unión. En la evaluación de la unión y especificidad de una proteína de unión al antígeno, p.ej., un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno inmunológicamente funcional del mismo, un anticuerpo o fragmento inhibirán sustancialmente la unión de un ligando a su compañero de unión cuando un exceso de anticuerpo reduce la cantidad de compañero de unión unido al ligando en al menos aproximadamente 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 97%, 99% o más (como se mide en un ensayo de unión competitiva *in vitro*). En el caso de una proteína de unión a PAC1, dicha molécula de neutralización disminuirá la capacidad de PAC1 para unirse a PACAP, p.ej., PACAP-27 o PACAP-38.

El término “antígeno” o “inmunógeno” se refiere a una molécula o una parte de una molécula capaz de unirse mediante un agente de unión selectivo, tal como una proteína de unión al antígeno (que incluye, p.ej., un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno inmunológicamente funcional del mismo), y adicionalmente capaz de usarse en un animal para producir anticuerpos capaces de unirse a ese antígeno. Un antígeno puede poseer uno o más epítopos que son capaces de interactuar con diferentes anticuerpos o fragmentos de los mismos.

El término “epítipo” es la parte de una molécula que está unida por una proteína de unión al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo). El término incluye cualquier determinante capaz de unirse específicamente a una proteína de unión al antígeno, tal como un anticuerpo o a un receptor de célula T. Un epítipo puede estar contiguo o no contiguo (p.ej., residuos de aminoácido que no son contiguos los unos a los otros en la secuencia polipeptídica pero que en el contexto de la molécula están unidos por la proteína de unión al antígeno). En ciertos aspectos, los epítopos pueden ser miméticos en que comprenden una estructura tridimensional que es similar a un epítipo usado para generar el anticuerpo, incluso comprenden ninguno o solo algunos de los residuos de aminoácido encontrados en ese epítipo usado para generar el anticuerpo. Lo más habitual, los epítopos se encuentran en proteínas, pero en algunos ejemplos pueden encontrarse en otras clases de moléculas, tal como ácidos nucleicos. Los determinantes de epítipo pueden incluir agrupaciones de superficie químicamente activa de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, grupos fosforilo o sulfonilo, y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o características de carga específicas. Generalmente, los anticuerpos específicos para un antígeno diana particular reconocerán preferentemente un epítipo en el antígeno diana en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas.

El término “identidad” se refiere a una relación entre las secuencias de dos o más moléculas polipeptídicas o dos o más moléculas de ácido nucleico, como se determina alineando y comparando las secuencias. “Porcentaje de identidad” significa el porcentaje de residuos idénticos entre los aminoácidos o nucleótidos en las moléculas comparadas y se calcula en base al tamaño de la menor de las moléculas que se comparan. Para estos cálculos, los huecos en los alineamientos (si los hay) deben estar dirigidos por un modelo matemático o programa informático particular (es decir, un “algoritmo”). Los métodos que pueden usarse para calcular la identidad de los ácidos nucleicos o polipéptidos alineados incluyen los descritos en Computational Molecular Biology, (Lesk, A. M., ed.), 1988, Nueva York: Oxford University Press; Biocomputing Informatics and Genome Projects, (Smith, D. W., ed.), 1993, Nueva York: Academic Press; Computer Analysis of Sequence Data, Part I (Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds.) 1994, Nueva Jersey: Humana Press; von Heinje, G., 1987, Sequence Analysis in Molecular Biology, Nueva York: Academic Press; Sequence Analysis Primer, (Gribskov, M. y Devereux, J., eds.), 1991, Nueva York: M. Stockton Press; y Carillo et al., 1988, SIAM J. Applied Math. 48:1073.

En el cálculo del porcentaje de identidad, las secuencias que se comparan se alinean de una forma que da la mayor coincidencia entre las secuencias. El programa informático usado para determinar el porcentaje de identidad es el paquete de programas GCG, que incluye GAP (Devereux et al., 1984, Nucl. Acid Res. 12:387; Genetics Computer Group, Universidad de Wisconsin, Madison, WI). El algoritmo informático GAP se usa para alinear los dos polipéptidos o polinucleótidos para los que se va a determinar el porcentaje de identidad de secuencia. Las secuencias se alinean para la coincidencia óptima de sus respectivos aminoácidos o nucleótidos (el “rango de coincidencia”, como se determina por el algoritmo). Una penalización por apertura de hueco (que se calcula como 3x la diagonal promedio, en la que la “diagonal promedio” es el promedio de la diagonal de la matriz de comparación que se usa; la “diagonal” es el valor o número asignado a cada coincidencia perfecta de aminoácido mediante la matriz de comparación particular) y una penalización por extensión del hueco (que es normalmente 1/10 veces la penalización de apertura de hueco), además de una matriz de comparación tal como PAM 250 o BLOSUM 62 se usan en conjunto con el algoritmo. En ciertos aspectos, una matriz de comparación estándar (véase, Dayhoff et al., 1978, Atlas of Protein Sequence and Structure 5:345-352 para la matriz de comparación PAM 250; Henikoff et al., 1992, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:10915-10919 para la matriz de comparación BLOSUM 62) se usa también mediante el algoritmo.

Los parámetros recomendados para determinar el porcentaje de identidad para polipéptidos o secuencias de nucleótidos que usan el programa GAP son los siguientes:

Algoritmo: Needleman et al., 1970, J. Mol. Biol. 48:443-453;

Matriz de comparación: BLOSUM 62 de Henikoff et al., 1992, *supra*;

Penalización de hueco: 12 (aunque sin penalización para los huecos finales)

Penalización de longitud de hueco: 4

Umbral de similitud: 0

Ciertos esquemas de alineamiento para alinear dos secuencias de aminoácidos pueden dar por resultado la coincidencia de solo una corta región de las dos secuencias, y esta pequeña región alineada puede tener identidad de secuencia muy alta incluso aunque no haya una relación significativa entre las dos secuencias de longitud completa. Por consiguiente, el método de alineamiento seleccionado (programa GAP) puede ajustarse si así se desea para dar por resultado un alineamiento que se extiende al menos 50 aminoácidos contiguos del polipéptido diana.

Como se usa en la presente memoria, "sustancialmente puro" significa que la especie descrita de la molécula es la especie predominante presente, es decir, en una base molar es más abundante que cualquier otra especie individual en la misma mezcla. En ciertos aspectos, una molécula sustancialmente pura es una composición en la que la especie objeto comprende al menos el 50% (en una base molar) de toda la especie macromolecular presente. En otros aspectos, una composición sustancialmente pura comprenderá al menos 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de toda la especie macromolecular presente en la composición. En otros aspectos, la especie objeto se purifica a la homogeneidad esencial en la que la especie contaminante no puede detectarse en la composición por métodos de detección convencionales y por consiguiente la composición consiste en una única especie macromolecular detectable.

El término "que trata" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología o condición, que incluye cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como alivio; remisión; disminución de síntomas o formación de la lesión, patología o condición más tolerable al paciente; ralentización en la velocidad de degeneración o empeoramiento; hacer el punto final de degeneración menos debilitante; mejora del bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o mejora de síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos, y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, ciertos métodos presentados en la presente memoria tratan con éxito las cefaleas por migraña o bien de forma profiláctica o como un tratamiento agudo, disminuyendo la frecuencia de cefaleas por migraña, disminuyendo la gravedad de cefaleas por migraña, y/o mejorando un síntoma asociado con las cefaleas por migraña.

Una "cantidad efectiva" es generalmente una cantidad suficiente para reducir la gravedad y/o frecuencia de los síntomas, eliminar los síntomas y/o causa subyacente, evitar la ocurrencia de síntomas y/o su causa subyacente, y/o mejorar o remediar el daño que resulta de o está asociado con la cefalea por migraña. En algunas realizaciones, la cantidad efectiva es una cantidad terapéuticamente efectiva o una cantidad profilácticamente efectiva. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad suficiente para remediar un estado de enfermedad (p.ej. cefalea por migraña) o síntomas, particularmente un estado o síntomas asociados con el estado de enfermedad, o de otra forma evitar, dificultar, retardar o revertir la progresión del estado de enfermedad o cualquier otro síntoma indeseable asociado con la enfermedad en cualquier forma que sea. Una "cantidad profilácticamente efectiva" es una cantidad de una composición farmacéutica que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, p.ej., evitar o retrasar el comienzo (o nueva ocurrencia) de la cefalea por migraña o síntomas de cefalea por migraña. El efecto terapéutico o profiláctico completo no se da necesariamente mediante la administración de una dosis, y puede darse solo después de la administración de una serie de dosis. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente efectiva puede administrarse en una o más administraciones.

"Aminoácido" incluye su significado normal en la técnica. Los veinte aminoácidos que se dan de forma natural y sus abreviaturas siguen el uso convencional. Véase, *Immunology-A Synthesis*, 2ª edición, (E. S. Golub y D. R. Green, eds.), Sinauer Associates: Sunderland, Mass. (1991). Los estereoisómeros (p.ej., D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como aminoácidos α , α -disustituidos, N-alkil-aminoácidos, y otros aminoácidos no convencionales pueden ser también componentes adecuados para polipéptidos y se incluyen en la frase "aminoácido". Ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4-hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato, ϵ -N,N,N-trimetil-lisina, ϵ -N-acetil-lisina, O-fosfoserina, N-acetilserina, N-formilmetionina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, σ -N-metilarginina, y otros aminoácidos similares e iminoácidos (p.ej., 4-hidroxiprolina). En la notación de polipéptido usada en la presente memoria, la dirección a la izquierda es la dirección amino-terminal y la dirección a la derecha es la dirección carboxilo-terminal, de acuerdo con el uso estándar y la convención.

PAC1 en la enfermedad

Los neuropéptidos presentes en el espacio perivascular de los vasos craneales se han implicado como importantes mediadores de entrada nociceptiva durante los ataques de migraña. El polipéptido que activa la adenilato ciclase de la pituitaria (PACAP) está presente en neuronas trigeminales sensoriales y puede modular la nocicepción a diferentes niveles del sistema nervioso. Estudios experimentales humanos han mostrado que PACAP38 induce los ataques tanto de cefalea como de tipo migraña (Schytz, et al., 2009, "PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura", *Brain*:132 págs. 16-25), soportando la idea de que los antagonistas del receptor de PAC1 pueden usarse en el tratamiento profiláctico y/o agudo de la migraña.

Anticuerpos

Los anticuerpos que se unen a la proteína PAC1, incluyendo la proteína PAC1 humana (hPAC1) se describen en la presente memoria. Los anticuerpos son polipéptidos en que una o más regiones determinantes de la complementariedad (CDR), como se describen en la presente memoria, están integradas y/o unidas. En algunos anticuerpos, las CDR están integradas en una región "estructural", que orienta la(s) CDR(s) de manera que se alcanza(n) las propiedades de unión al antígeno apropiadas de la(s) CDR(s). En general, los anticuerpos que se describen en la presente memoria pueden interferir con, bloquear, reducir o modular la interacción entre PAC1 y su(s) ligando(s), p.ej., PACAP, tal como PACAP-38.

Los anticuerpos incluyen, aunque no están limitados a, anticuerpos monoclonales, anticuerpos biespecíficos, minicuerpos, anticuerpos de dominio, anticuerpos sintéticos (a veces denominados en la presente memoria como "miméticos de anticuerpo"), anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, fusiones de anticuerpo (a menudo denominados en la presente memoria como "conjugados de anticuerpo"), y fragmentos de los mismos. Las diversas estructuras se describen adicionalmente en la presente memoria a continuación.

Los anticuerpos descritos en la presente memoria se ha demostrado que se unen a PAC1, en particular PAC1 humano y PAC1 cino. Como se describe adicionalmente en los ejemplos posteriores, se probó y se encontró que ciertos anticuerpos se unen a epítomos diferentes de los unidos por un número de otros anticuerpos dirigidos contra uno o el otro de los componentes de PAC1. Los anticuerpos que se describen en la presente memoria evitan que PACAP (p.ej., PACAP-38) se una a su receptor. Como consecuencia, los anticuerpos descritos en la presente memoria son capaces de inhibir la actividad de PAC1. En particular, los anticuerpos que se unen a estos epítomos pueden tener una o más de las siguientes actividades: inhibir, entre otros, la inducción de las rutas de transducción de la señal PAC1, inhibir la vasodilatación, provocar la vasoconstricción, disminuir la inflamación, p.ej., inflamación neurogénica, y otros efectos fisiológicos inducidos por PAC1 tras la unión a PACAP.

Los anticuerpos que se describen en la presente memoria tienen una variedad de utilidades. Algunos de los anticuerpos, por ejemplo, son útiles en ensayos de unión específicos, purificación por afinidad de PAC1, en particular hPAC1 o sus ligandos y en ensayos de cribado para identificar otros antagonistas de la actividad PAC1. Algunos de los anticuerpos son útiles para inhibir la unión de un ligando PAC1 (p.ej., PACAP-38) a PAC1.

Los anticuerpos pueden usarse en una variedad de aplicaciones de tratamiento, como se explica en la presente memoria. Por ejemplo, ciertos anticuerpos PAC1 son útiles para tratar condiciones asociadas con la señalización mediada por PAC1, tal como reducir, aliviar, o tratar la frecuencia y/o gravedad de la cefalea por migraña, reducir, aliviar o tratar la cefalea en racimos, reducir, aliviar o tratar el dolor crónico, aliviar o tratar la diabetes mellitus (tipo II), reducir, aliviar o tratar trastornos cardiovasculares, y reducir, aliviar o tratar desequilibrios hemodinámicos asociados con endotoxemia y sepsis en un paciente. Otros usos para los anticuerpos incluyen, por ejemplo, el diagnóstico de enfermedades o condiciones asociadas con PAC1 y ensayos de cribado para determinar la presencia o ausencia de PAC1. Algunos de los anticuerpos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento de las consecuencias, síntomas, y/o la patología asociada con la actividad de PAC1. Estas incluyen, aunque no están limitadas a, varios tipos de cefaleas, que incluyen la migraña (p.ej., migraña crónica y/o episódica).

Algunos de los anticuerpos que se describen en la presente memoria tienen la estructura típicamente asociada con los anticuerpos que se dan de forma natural. Las unidades estructurales de estos anticuerpos típicamente comprenden uno o más tetrámeros, cada uno compuesto de dos dupletes idénticos de cadenas polipeptídicas, aunque algunas especies de mamíferos también producen anticuerpos que tienen solo una única cadena pesada. En un anticuerpo típico, cada par o duplete incluye una cadena "ligera" de longitud completa (en ciertas realizaciones, aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" de longitud completa (en ciertas realizaciones, aproximadamente 50-70 kDa). Cada cadena de inmunoglobulina individual está compuesta de varios "dominios de inmunoglobulina", consistiendo cada uno en aproximadamente 90 a 110 aminoácidos y expresando un patrón de plegado característico. Estos dominios son las unidades básicas de las que están compuestos los polipéptidos de anticuerpo. La parte amino-terminal de cada cadena incluye típicamente un dominio variable que es responsable del reconocimiento del antígeno. La parte carboxi-terminal está más conservada de forma evolutiva que el otro extremo de la cadena y se denomina como la "región constante" o "región C". Las cadenas ligeras humanas generalmente se clasifican como cadenas ligeras kappa y lambda, y cada una de estas contiene un dominio de variable y un dominio constante. Las cadenas pesadas se clasifican típicamente como cadenas mu, delta, gamma, alfa o épsilon, y estas definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. La IgG tiene varios subtipos, que incluyen, aunque no están limitados a, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Los subtipos de IgM incluyen IgM e IgM2. Los subtipos IgA incluyen IgA1 e IgA2. En humanos, los isotipos IgA e IgD contienen cuatro cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras; los isotipos IgG e IgE contienen dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras; y el isotipo IgM contiene cinco cadenas pesadas y cinco cadenas ligeras. La región C de la cadena pesada típicamente comprende uno o más dominios que pueden ser responsables de la función efectora. El número de dominios de la región constante de la cadena pesada dependerá del isotipo. Las cadenas pesadas de IgG, por ejemplo, contienen cada una tres dominios de región C conocidos como C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}. Los anticuerpos que se describen en la presente memoria pueden tener cualquiera de estos isotipos y subtipos. En ciertas realizaciones, el anticuerpo PAC1 es del subtipo IgG1, IgG2 o IgG4.

En las cadenas ligera y pesada de longitud completa, las regiones variables y constantes se unen por una región "J" de aproximadamente doce o más aminoácidos, incluyendo además la cadena pesada una región "D" de aproximadamente diez aminoácidos más. Véase, p.ej., *Fundamental Immunology*, 2ª ed., Cap. 7 (Paul, W., ed.) 1989, Nueva York: Raven Press. Las regiones variables de cada par de cadenas ligera/pesada típicamente forman el sitio de unión al antígeno.

Las regiones variables de cadenas de inmunoglobulina generalmente muestran la misma estructura total, que comprenden regiones estructurales (FR) relativamente conservadas unidas por tres regiones hipervariables, más habitualmente denominadas "regiones de determinación de la complementariedad" o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par de cadena pesada/cadena ligera mencionadas anteriormente típicamente se alinean por las regiones estructurales para formar una estructura que se une específicamente con un epítipo específico en la proteína diana (p.ej., PAC1). Desde el extremo N al extremo C, las regiones variables de la cadena ligera y pesada que se dan de forma natural ambas típicamente se forman con el siguiente orden de estos elementos: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. Un sistema de numeración se ha ideado para asignar números a aminoácidos que ocupan posiciones en cada uno de estos dominios. Este sistema de numeración se define en *Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest* (1987 y 1991, NIH, Bethesda, MD), o Chothia y Lesk, 1987, *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia et al., 1989, *Nature* 342:878-883.

Las diversas regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera descritas en la presente memoria se representan en las Tablas 3A y 3B. Cada una de estas regiones variables puede unirse a las regiones constantes de cadena pesada y ligera anteriores para formar una cadena pesada y ligera del anticuerpo completa, respectivamente. Además, cada una de las secuencias de cadena pesada y ligera así generadas puede combinarse para formar una estructura de anticuerpo completa. Debería entenderse que las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera descritas en la presente invención pueden también unirse a otros dominios constantes que tienen diferentes secuencias de las secuencias ejemplares enumeradas anteriormente.

Los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos descritos en la presente memoria, o parte de los mismos, también se describen, incluyendo los ácidos nucleicos que codifican una o ambas cadenas de un anticuerpo, o un fragmento, derivado, muteína o variante de los mismos, polinucleótidos que codifican regiones variables de la cadena pesada o solo CDR, polinucleótidos suficientes para usar como sondas de hibridación, cebadores de PCR o cebadores de secuenciación para identificar, analizar, mutar o amplificar un polinucleótido que codifica un polipéptido, ácidos nucleicos anti-sentido para inhibir la expresión de un polinucleótido, y secuencias complementarias de lo precedente. Los ácidos nucleicos pueden ser de cualquier longitud. Pueden ser de, por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 750, 1.000, 1.500 o más nucleótidos de longitud, y/o pueden comprender una o más secuencias adicionales, por ejemplo, secuencias reguladoras y/o ser parte de un ácido nucleico mayor, por ejemplo, un vector. Los ácidos nucleicos pueden ser monocatenarios o bicatenarios y pueden comprender nucleótidos de ARN y/o ADN, y variantes artificiales de los mismos (p.ej., ácidos péptido-nucleicos).

Las Tablas 1A y 1B muestran secuencias de ácido nucleico ejemplares. Cualquier región variable descrita en la presente memoria puede unirse a estas regiones constantes para formar secuencias de cadena pesada y ligera completas. Sin embargo, debería entenderse que estas secuencias de regiones constantes se proporcionan solo como ejemplos específicos – un experto en la técnica puede emplear otras regiones constantes, incluyendo la región constante de la cadena pesada de IgG1, regiones constantes de la cadena pesada de IgG3 o IgG4, cualquiera de las siete regiones constantes de la cadena ligera lambda, incluyendo hCL-1, hCL-2, hCL-3 y hCL-7; regiones constantes que se han modificado para estabilidad, expresión, capacidad de fabricación mejoradas u otras características deseadas, y similares. En algunas realizaciones, las secuencias de región variable se unen a otras secuencias de la región constante que se conocen en la técnica.

Ejemplos específicos de cadenas ligeras y pesadas de longitud completa de los anticuerpos que se describen y sus correspondientes secuencias nucleicas y de aminoácidos se resumen en las Tablas 1A, 1B, 2A, y 2B. Las Tablas 1A y 2A muestran secuencias de cadena ligera ejemplares, y las Tablas 1B y 2B muestran secuencias de cadena pesada ejemplares, que se muestran sin las respectivas secuencias señal.

Tabla 1A – Secuencias de ácido nucleico de la cadena ligera del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de LC de AN
1	LC-01	01A, 01B	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGAC AGAATCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGGTATTTAAATT GGTATCAACAGAAACCAGGGAAAGCCCTAAACTCCTGATCTATGCTGCAT CCAGTTTGCAAAGTGGGATCCCATCAAGGTTACAGCGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTT ACTTCTGTCAACAGAGTTACAGTCCCCCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACCA AAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTTCCCGC CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGA ATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
2	LC-02	02A, 02B, 02C	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAG AAAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTGGTAGTACCTACAC TGGTACCAGCAGAAACCAGATCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCT TCCCAGTCTTGTGAGGGATCCCCTCGAGGTTTAGTGCCAGTGGATCTGG GACACATTTACCCCTACCATCAATAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAAC GTATTACTGTCATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACC AAAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTTCCCG CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGTAGCGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
3	LC-03	03A	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGAC CGGGTCACGATCACATGCAAGGGCGTCGCAAGCATTGGGAGGTGCTGCA TTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGGCCCCGAAACTTCTGATCAAATACGC ATCACAAAGCTTGAGCGGTGTGCGCTCGCGCTTCTCCGTTCCGGAAGCG GAACGGAATTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCCGAGGATTTGCGGA CCTATTACTGTCAACAGTCACTCCAGACTCCCGTTACTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
4	LC-04	04A, 04B, 04C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 12A, 12B, 12C	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAG AAAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCGTTGGTCGTAGTTTACAC TGGTACCATCAGAAACCAGATCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCTT CCCAGTCTTATCAGGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGG ACAGATTTACCCCTCATTATCAATAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACGT ATTACTGTCATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACCAA AGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCACTTTCCCGCC ATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGTAGCGTTGTGTGCCTGCTGAA TAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGACA GCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAG AAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCC CGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
5	LC-05	05A, 05B, 05C, 13A, 13B, 13C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 24A, 24B, 24C,	

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de LC de AN
		25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGAC CGGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTCGTTGCA TTGGTATCAGCAGAAACCCGGAAAGGCCCGGAAACTTCTGATCAAATACGC ATCACAAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTGCGGCTTCTCCGTTCCGGAAGCG GAACGGAATTCACGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCCGAGGATTTGCGGA CCTATTACTGTCACCAAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCGTCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
6	LC-06	06A, 06B, 06C	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGAC CGGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGCAAAGCATTGGGAGGTCGTTGCA TTGGTATCACCAGAAACCCGGAAAGGCCCGGAAACTTCTGATCAAATACGC ATCACAAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTGCGGCTTCTCCGTTCCGGAAGCG GAACGGAATTCACGCTTATCATCTCCTCACTGCAGCCCCGAGGATTTGCGGA CCTATTACTGTCACCAAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCGTCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
7	LC-07	09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAG AAAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCGTTGGTCTAGTTTACAC TGGTACCAGCAGAAACCCAGATCAGTCTCCAAAGCTCCTCATCAAGTATGCT TCCAGTCCTTATCAGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAAGTGGCAGTGGATCTGG GACAGATTTACCCCTCACTATCAATAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAAC GTATTACTGTATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTCGGCCCTGGGACC AAAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC CCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCTAGCGTTGTGTGCCTGCTG AATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACG AGAAACACAAAGTCTACGCCGTCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCG CCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
8	LC-08	14A, 14B, 14C, 23A, 23B, 23C, 27A, 27B, 27C	GAGATCGTACTTACTCAGTCAACCGCCACATTGTCCCTGAGCCCCGGGTGAA CGGGCGACCCTCAGCTGCCGAGCATCCAGTCCGTCGGACGATCATTTGCA CTGGTACCAACAAAAACCGGGCCAGGCCCGGAACTTCTGATCAAGTATGC GTCACAGAGCTTGTGCGGTATTCCCGCTCGCTTTTGGGGTGGGATCCG GGACAGATTTACGCTCACAAATCTCCTCGCTGGAACCCGAGGACTTCGCG GTCTACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTACGTTTGGACCAGGG ACCAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTC CCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCCTCTGTTGTGTGCCTG CTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAAC GCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACT ACGAGAAACACAAAGTCTACGCCGTCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGC TCGCCCCGTACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de LC de AN
9	LC-09	15A, 15B, 15C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C	GAGATCGTACTTACTCAGTCACCCGGCACATTGTCCCTGAGCCCCGGGTGAA CGGGCGACCCCTCAGCTGCCGAGCATCCCAGTCCGTCGGACGATCATTGCA CTGGTACCAACAAAAACCGGGCCAGGCCCCCAGACTTCTGATCAAGTATGC GTCACAGAGCTTGTCTGGGTATTCCCGATCGCTTTTCGGGGTCGGGATCCG GGACAGATTTACGCTCACAATCTCCCGACTGGAACCCGAGGACTTCGCGA CCTACTATTGTCATCAGTCATCGAGGTTGCCTTTACGTTTGGACAGGGGA CCAAGGTGGAGATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
10	LC-10	28A, 28B, 28C	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGACTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAG AAAGTCACCATCACCTGCCGGGCCAGTCAGAGCATTGGTCGTAGTTTACAC TGGTACCAGCAGAAACCAGATCAGTCTCCAAAGCTCCTCTTCAAGTATGCTT CCCAGTCCTTATCAGGGGTCCCCTCGAGGTTTCAGTGGCAGTGTGCTGCAACG ACAGATTTACCCCTCACAATCAATAGCCTGGAAGCTGAAGATGCTGCAACG TATTACTGTCATCAGAGTAGTCGTTTACCATTCACTTTCCGGCCCTGGGACCA AAGTGGATATCAAACGAACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGC CATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTCTAGCGTTGTGTGCCTGTGA ATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC TCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGGAC AGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGA GAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGC CCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
11	LC-11	29A, 29B, 29C	GATATCCAGCTCACTCAATCGCCATCATTCTCTCCGCTTCGGTAGGCGAC CGGGTCACGATCACATGCAGGGCGTCGCAAGCATTGGGAGGTGCTTGCA TTGGTATCAGCAGAAACCCGAAAGGCCCCGAAACTTCTGTTCAAATACGC ATCACAAAGCTTGAGCGGTGTGCCGTGCGCTTCTCCGGTTCCGGAAGCG GAACGGAATTCAGCTTACAATCTCCTCACTGCAGCCCCGAGGATTTCCGGA CCTATTACTGTACCAAGTCATCCAGACTCCCGTTTACTTTTGGCCCTGGGAC CAAGGTGGACATTAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCC GCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGC CCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTAC GAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
12	LC-12	30A, 31A	GAAATTGTGTTGACGCAGTCGCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTA GCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCAGACAGTTTCAGTAACAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTG CAGTGTATTACTGTCAGAGGTATGGTAGCTCACGGACGTTCCGGCCAAGGGA CCAAGGTGGAATCAAACGAAGTGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCC CGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGTACCGCCTCTGTTGTGTGCCTGC TGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACG CCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTA CGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCT CGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que la contienen	Secuencia de LC de AN
13	LC-13	32A	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGA TACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC CTGCTCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGGCT GAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAACCTACAACTCCATTCACTT TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
14	LC-14	33A, 34A	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATGGA TACAACTATTTGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTC CTGCTCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACT GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCT GAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAACCTACAACTCCATTCACTT TCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCT GTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCT GTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGG AAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGA GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCCATC AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
15	LC-15	35A	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAA AGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGACTGTTAGCAGGAGCTACTTA GCCTGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGG TGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGT CTGGGACAGACTTCACTCTACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTG CCGTGTTTTACTGTGACAGTTTGGTAGCTCACCGTGGACGTTCCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCC TGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGGAGGTGGATA ACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACAGAGCAGGACAGC AAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCCATCAGGGCCTGA GCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
16	LC-16	36A	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCCATTGCAAGTCCAGCCAGAATGTTTATACAGCTCCAA CAATAAGAACTTCTTAACCTGGTACCAGCAGAAACAGGACAGCCCCCTAA ACTGCTCATTTACCGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACGGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTGACGAATATTATAGTGCTCCATT ACTTTCCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTACACA GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCT GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCCA TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de LC de AN
17	LC-17	37A	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGACCACCATCAAGTGAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATACAGATCCAA CAATAACAACCTTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTTATTGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCTGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATTTCTCCGCT CACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
18	LC-18	38A	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATACAGTTCCAA CAATAAGCACTCTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAA ACTGCTCATTTACAGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGCCTGAAGATGTGGCAGTGTATTACTGTCAGCAATATTATAGTTCTCCATT CACTTTTCGGCCCTGGGACCAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T
19	LC-19	39A, 39B	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATACAGTCCAA CAATAAGAACTTCTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAA CTTCTCATTTACCGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTTCCTGACCGATT AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATAGTGCTCCATT ACTTTTCGGCCCTGGGACCAGAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGC TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
20	LC-20	40A	GACATCGTGATGACTCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGAG AGGGCCACCATCCACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATACAGTCCAA AATAGGAACTTCTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCTCCTAAA CTGCTCATTTACCGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT AGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCA GGCTGAAGATGTGGCAGTTTATTTCTGTCAGCAATATTATAGTGCTCCATT ACTTTTCGGCCCTGGGACCACAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACCTCCAGGAGAGTGTAC AGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGC TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCC ATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGT

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de LC de AN
21	LC-21	41A	GACATCGTGATGACCCAGTCTCCAGACTCCCTGGCTGTGTCTCTGGGCGA GAGGGCCACCATCAACTGCAAGTCCAGCCAGAGTGTCTTATACAGTTCCAA CAATAAGAACTACTTAGCTTGGTACCGGCAGAAACAGGACAGCCTCCTAA GCTGCTCATTACAGGGCATCTACCCGGGAATCCGGGGTCCCTGACCGATT CAGTGGCAGCGGGTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGC AGGCTGAAGATGTGGCAGTGTATCACTGTCAGCAATATTATAGTTCTCCATT CACTTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTGGCTGCAC CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGC CTCTGTTGTGTGCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACA GTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCA CAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACG CTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACC CATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTG T

Tabla 1B – Secuencias de ácido nucleico de cadena pesada del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
22	HC-01	01A	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGAC CCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGC TACTTGAAGTGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGG GAAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAATCATTATGCAGTATCTGTGAA AAGTCGAATAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGCA GCTGAACCTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGG AACGTGGAACAGCTATGGTTCCTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCCTGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGAACTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCC AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCA CCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTT CGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCATGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
23	HC-02	01B	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGAC CCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGC TACTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCTTGAGTGGCTGG GAAGGACATATTACAGGTCCAAGTGGTCTAATCATTATGCAGTATCTGTGAA AAGTCAATAAACCATCAACCCCGACACGTCCAAGAGCCAGTTCTCCCTGCA GCTGAACCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGG AACGTGGAAACAGCTATGGTTCTTGACCACTGGGGGCCAGGGAACCCCTGG TCACCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCAC CCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTC AAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCT GACCAAGCGGCTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCT ACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AAAGTTGAGCCCAAATCTTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCTCA GCACCTGAACTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCC AAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGT GGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACG GCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGG CAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGATGGC TGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCC CCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACA GGTGTAACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCA GCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAG TGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACGCCTCCCGT GCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAA GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
24	HC-03	02A, 03A	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTACTATGCCAT ACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCAGTTA TCTCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGATCT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCT CCTCAGCTAGCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCC AGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCTGTGACCAAGC GCGTGACACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA GCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTC AGCGTCTCACCCTGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCT CTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
25	HC-04	02B	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTACTATGCCAT ACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCAGTTA TCTCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGATCT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCT CCTCAGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCGAGCAGCTGAA CTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGCAAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCAGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACAGGACTGGTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACTACAAGACCACGCTCCCGTGCCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
26	HC-05	02C	CAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTTACTATGCCAT ACACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTAGAGTGGGTGGCAGTTA TCTCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATT CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAG CCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGATCT TTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCT CCTCAGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGTCG AAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTAC TTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCCGGTGCCCTCACGTGAG AGTACATACATTCCCTGCGGTATTGTCAGTCTCCGACTCTACTCCCTGTC GTCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATTT GTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCCTCCGTGCCCGCACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCCTCGGTGTTTTTGTTCCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTTCGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAGCGAAGGGGCAGCCGCGAGAACCCTCAAGTCTACAGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTCGCTTACGTGCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCAACGG CCAGCCGAAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de HC de AN
27	HC-06	04A, 05A, 06A, 11A	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCGGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGT CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGCGCTCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCACCGACACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCGCTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCGCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
28	HC-07	04B, 05B, 06B, 11B	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCGGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCTCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCAGCACC TGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGA CACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGTCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTA CACCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCAGCCTCCCGTGTCTGGA CTCCGACGGCTCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de HC de AN
29	HC-08	04C, 05C, 06C, 11C	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCGGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTG CTCCTCAGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGT CGAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATT ACTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCACGTGAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCTCCGGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCCTCGTGCCCGCAGCCGACG CTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACAGC TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCTACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTCAAGGTGTGGAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGACGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTGAACGG CCAGCCCAGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTGTATTGGAAGCTGACCGTGCATAAGTCAAGGTGGCAACA GGAAATGTGTTCTCGTCTAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAA
30	HC-09	07A, 09A	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTACCCTG CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGCCCTGGGTGCTGCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACG CCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
31	HC-10	07B, 09B	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTCCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCAAGC TGAACCTCTGGGGGAGCCGTGAGTCTTCTTCTTCCCCCAAACCCAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTCACCCAGGAGTACGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
32	HC-11	07C, 09C	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTCCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGT CGAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATT ACTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCACGTCAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCACTCCTCCGGAAGTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGCTCCTCGTGCCCCGCACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGCAGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCAACGG CCAGCCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de HC de AN
33	HC-12	08A, 10A, 13A, 14A, 15A	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGGCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCGT CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCCAACCAACCTGTGGC AGGACGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGAGGTTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCCTTGTGCACCAGGACTGGCTGAGGACGCAAGGATAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
34	HC-13	08B, 10B, 13B, 14B, 15B	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTGGCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTACCGT CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGACC TGAACCTCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCAC GTACCGTGTGGTCAAGCTCCTCACCCTCTGCACAGGACTGGTCAAGT GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGA CCTGCCTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACATAAGACCACGCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de HC de AN
35	HC-14	08C, 10C, 13C, 14C, 15C	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT GTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGT CGAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATT ACTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCACGTGAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCCCTCCGCACTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCCGAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGCTCCTCGCTGCCCGCAGCCGAG CTGTTGGGAGGACCCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGCAGCAG TTGATGATTTGCGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCCCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGCGAGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTGCGTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGCGAGTGGGAGTCGAACGG CCAGCCCAGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCCCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTGTATTGCAAGCTGACCGTGCATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA
36	HC-15	12A	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGGA CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACG ATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCTTCCACCAAGGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGAC CAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCT ACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACA GTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACACCTGT GGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACG AAGACCCCGAGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGT GGTCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGACCTGGT CAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGAAGTCCGACGGC TCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
37	HC-16	12B	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCGGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGGA CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACG ATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCTGGCACCCCTC CTCCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGAC CAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCT ACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAG TTGAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCCAAGCAG CTGAACCTCTGGGGGAGCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAGAACCCAGG ACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGT GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACGGCAGC ACGTACCGTGTGGTGCAGCTCCTACCGTCTGCACCAAGACTGGTGAA TGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCA TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTG TACACCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCT GACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCAGCCGAGAGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCT GCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
38	HC-17	12C	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCGGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGAATCTGCTAATGGA CAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTCTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACG ATGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACC GTCTCCTCAGCCTCGACGAAGGGGCGGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTC GTCGAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAG ATTACTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCAGCT CAGGAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCTCCTCGGACTCTACTCCC TGTCGTGCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTAC ATTTGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAG AACCGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCTCCGTGCCCCGACCC GAGCTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGAC ACGTTGATGATTTGCGGCACTCCAGAGGTACAGTGTGTAGTCGTGGACGTG TCACATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAG GTCCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTAT AGGTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAA GAATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAA ACCATCTCCAAAGCGAAGGGGACGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCT GCCGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTGTGCTTACGTGTC TTGTGAAAGGGTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCGAACG GCCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATG GAAGCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAAC AGGGAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACT ATACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
39	HC-18	16A, 18A	CAAGTTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACAGCCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA
40	HC-19	16B, 18B	CAAGTTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACAGCCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGACGTGA GCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAGCAACACTACAAGACCACGCCTCCGTGCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
41	HC-20	16C, 18C	CAAGTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACAGCCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCTGTTTCCGCTTGCGCCCTCGTC GAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTA CTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCACTGGAATTCCGGTGCCCTCAACGTACG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCTCCGGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCCGAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGCTCCTCCGTCGCCCGCACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTTGTTCCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGACGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTGTGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCGAACGG CCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTACAGATGG AAGCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTGCTCAGCCCCGGTAA
42	HC-21	17A, 19A	CAAGTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTCGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACAACCAAAAAATACAGCCTATATGGAAGTGTCTAG CCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTCGCTAGGGGGTACGATGT ATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACAGGGGACACTCGTAACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGTCTCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAAGC GCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA GCGCAAATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGACAGTTCCTGTGGTC AGCGTCTCACCGTTGTGCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAGGGGACGCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCCTTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
43	HC-22	17B, 19B	CAAGTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTGCCGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACAACCTCAAAAAATACAGCCTATATGGAAGTGTCTAG CCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGATGT ATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTCTC TAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAA GAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGCGCCCTGACCAGCGG CGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCACCGTCCCGAGCAGCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTGA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCAGGACTGCGTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAGGGGACGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGGTGGACTC CGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
44	HC-23	17C, 19C	CAAGTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTGCCGCAAGTGGATTACGTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACAACCTCAAAAAATACAGCCTATATGGAAGTGTCTAG CCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGATGT ATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTCTC TAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAA AGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTACT TCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCAGTCAGGA GTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCTCCGGACTCTACTCCCTGTCTG TCGGTGGTAAACGGTGCCCAAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATTTG TAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAACC GAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCTCCGTGCCCCGACCCGAGC TGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACGT TGATGATTTTCGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA ATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGTC CATAACGCCAAAAACAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAGG TGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGAA TACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCGAAGGGGACGCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGCC GCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTCTGCTTACGTGTCTTGT GAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTGAACGGCC AGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGGAA GCTTCTTCTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAACAGG GAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTATA CGCAGAAATCATTGTGCTCAGCCCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
45	HC-24	20A, 21A	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCA GCGGCGGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCCGACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCACGACACACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGACACAGGACTGGCTGAACGAGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
46	HC-25	20B, 21B	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTCAACATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGTCTTCCCCTGGCACCCCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCACGACC TGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCAC GTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATAACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
47	HC-26	20C, 21C	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCGACGAAGGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGT CGAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATT ACTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCACGTGAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCTCCGGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCCGAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAAACCAAGCAATAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCCTCGCCCGACCCGACAG CTGTTGGGAGGACCCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACAG TTGATGATTTGCGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCCCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGCGAGCCGCGAGAACCCCAAGTACACGCTGCG CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGCGAGTGGGAGTCGAACGG CCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTGTATTGCAAGCTGACCGTGCATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA
48	HC-27	22A, 23A	CAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCTTCCACCAAGGGGCCATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCT CCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGTGCTGCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCC TCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTAC ACCTGCAACGTAGATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGACACAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGGAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
49	HC-28	22B, 23B	CAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCT CCAAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCA GCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCC CTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTA CATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGT TGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCACCGTGCCACGACCC TGAACCTCTGGGGGAGCCGTGAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACGGCAGCAC GTACCGTGTGGTCAAGCTCTCAGCGTCTCAGCGTCTGACCCAGGACTGGGTGAATG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCGAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
50	HC-29	22C, 23C	CAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGGGGGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGATTTGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAGGAAATAAATACTATGCAGAGTCCGTGAAGGGCCG GTTACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCAAATGAAC AGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAGAGGATACGA TGTTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGT CTCCTCAGCCTCGACGAAGGGGCGCTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGT CGAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATT ACTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAAGTGGAAATCCGGTGCCCTCACGTGAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCTCCGGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCCGAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCTCCGTGCCCGCACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTACAGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGACGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTGTGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCAACGG CCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTGCATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGTGCTGAGTATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
51	HC-30	24A	CAAGTTCAAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGACCAG CGGCGTGACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACTCTGCGG AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGACCCAGGACTGGCTGAACGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCTC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
52	HC-31	24B	CAAGTTCAAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGACAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAAGC GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
53	HC-32	24C	CAAGTTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCTCGACGAAGGGGCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGTC GAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTA CTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATCCGGTGCCCTCAGCTCAGTCAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCAGTCCCTCCGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCCGAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCTCCGTGCGCCGACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCCCTACTGTGTCGACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGACGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCAACGG CCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCCCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA
54	HC-33	25A	CAAGTTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAAAGAGTACAGCCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCG CGGCGTGACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCACTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGACACGAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCGCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACATAAGACCACACCTCCCATGTGAGTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
55	HC-34	25B	CAAGTTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACAGTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAAAGAGTACAGCCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTCCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCCACCAAGGGGCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCGCAACCGGTGACGGTGTCTGTGAAGTACAGGCGCCCTGACCAGCG GCGTGACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGCTACGGCAGCAGTA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGAGCAGTACGGCAGCAGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTTGCA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA
56	HC-35	25C	CAAGTTTCAGTTGGTGCAATCTGGAGCCGAAGTAAAGAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACAGTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAAAGAGTACAGCCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGTC GAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTA CTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCCGGTGCCCTCACGTGAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCACTCCTCCGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGCTCCGTGCCCGCACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTACAGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAAGCCGTGCGAAGAAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGCAGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTGAACGG CCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTGCATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
57	HC-36	26A, 27A	CAAGTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCGAACCAGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCTCTGACCAG CGGCGTGACACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCACCGTCCCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGACCGTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGACACAGGACTGGCTGAACCGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCC ATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGTGTC AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACG CCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
58	HC-37	26B, 27B	CAAGTTCAAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTTAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAAGC GCGTGACACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATC TGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACAC CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACAC CCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGTCTGGACTC CGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
59	HC-38	26C, 27C	CAAGTTCAGTTGGTGGAGTCTGGAGCCGAAGTAGTAAAGCCAGGAGCTTCA GTGAAAGTCTCTTGTAAGCAAGTGGATTACGTTTTAGCCGCTTTGCCATG CATTGGGTGCGGCAAGCTCCCGGTCAGGGGTTGGAGTGGATGGGAGTTAT TAGCTATGACGGGGGCAATAAGTACTACGCCGAGTCTGTAAAGGGTCGGG TCACAATGACACGGGACACCTCAACCAGTACACTCTATATGGAAGTGTCTA GCCTGAGATCCGAGGACACCGCTGTGTATTATTGCGCTAGGGGGTACGAT GTATTGACGGGTTATCCTGATTACTGGGGGCAGGGGACACTCGTAACCGTC TCTAGTGCCTCGACGAAGGGGCCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGTC GAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTA CTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCACGTACG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCACTCCTCCGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAACCAAGCAATAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGCTCCTCGCCGCAACCCGATG CTGTTGGGAGGACCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCCCTCACTGTGTGTCACCAAGACTCGCTCAATGGTAAAG ATACAAGTCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGCGAGCCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGTGC CGCCCTGCGGGAGGAAATGACCAAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTTCTATCCATCAGATATCGCGGTGCGAGTGGGAGTCGAACGG CCAGCCCGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCCCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTCTGTATTGCAAGCTGACCGTCGATAAGTCAAGGTGGCAACA GGAAATGTGTTCTCGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTCTGCATAACCACTA TACGCAGAAATCATTGTCGCTCAGCCCCGGTAAA
60	HC-39	28A, 29A	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCTGTGCGAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCGCTATGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTTCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACCCCTGTATCTGCTAATGAGCA GCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT ATTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTC TCCTCAGCTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTC CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAG CGGCGTGACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACA CCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTT GAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGC AGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGAT CTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAA GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGG TCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTAC AAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATC TCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCTGCCCTC ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCA AAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAG CCGGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTC CTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGG GGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACA CGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
61	HC-40	28B, 29B	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCGCTATGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTTCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCTAATGAGCA GCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT ATTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC TCCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTC CAAGAGCACCTCTGGGGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGAC TACTTCCCGAACCCTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAG CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCT CAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACA TCTGCAACGTGAATCACAAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTG AGCCCAAATCTTGACAAAACACACATGCCACCGTCCCGCACCTG AACTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACA CCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGACGTG AGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA GGTGCATAATGCCAAGCAAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACGGCAGCAGCT ACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGCACAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGA GAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACC TGCTTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAG CAATGGGCAGCCGGAACAACATAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGT GGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC AACCCTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA
62	HC-41	28C, 29C	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCCAGCCTGGGAGGT CCCTGCGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTACCTTCAGTCGCTATGCCA TGCACTGGGTCCGCCAGGCTTCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAGT TATATCATATGATGGAAGTAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGA TTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACCCTGTATCTGCTAATGAGCA GCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTTTTACTGTGCGAGAGGATACGAT ATTTTGACTGGTTACCCCGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTC TCCTCAGCCTCGACGAAGGGGCGTCCGTATTTCCGCTTGCGCCCTCGTC GAAGTCAACTTCGGGAGGGACCGCGGCACTTGGCTGTCTTGTCAAAGATTA CTTCCCTGAGCCAGTGACAGTCAGCTGGAATTCGGTGCCCTCACGTGAG GAGTACATACATTCCCTGCGGTATTGCACTCCTCCGACTCTACTCCCTGT CGTCGGTGGTAACGGTGCCAGCTCCAGCTTGGGGACCCAGACGTACATT TGTAACGTGAATCACAAACCAAGCAATACTAAGGTAGATAAGAAAGTAGAAC CGAAGAGCTGCGACAAGACCCACACATGTCTCCGTGCCCGCACCCGAG CTGTTGGGAGGACCCTCGGTGTTTTGTTTCTCCCAAGCCAAAGGACACG TTGATGATTTGCGCACTCCAGAGGTCACGTGTGTAGTCGTGGACGTGTCA CATGAGGACCCGAGGTAAAGTTCAATTGGTATGTGGACGGAGTCGAGGT CCATAACGCCAAAACAAGCCGTGCGAAGAACAGTACGGGTCAACGTATAG GTGCGTCAGCGTCTCACTGTGCTGCACCAAGACTGGCTCAATGGTAAAGA ATACAAGTGCAAGGTGTGCAACAAGGCCCTCCCTGCCCTATCGAGAAAAC CATCTCCAAAGCGAAGGGGACCGCGAGAACCCCAAGTCTACACGCTGC CGCCCTCGCGGGAGGAAATGACCAAAACAGGTGTCGCTTACGTGTCTT GTGAAAGGGTCTATCCATCAGATATCGCGGTGAGTGGGAGTCAACGG CCAGCCCAGAAAACAATTACAAAACAACACCTCCGGTCTCGATTGAGATGG AAGCTTCTTGTATTGCAAGCTGACCGTGCATAAGTCAAGGTGGCAACA GGGAAATGTGTTCTCGTGTGCTCAGTGATGCACGAGGCTTGCAATAACCTA TACGCAGAAATCATTGTGCTCAGCCCCGGTAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
63	HC-42	30A	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTAT CAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATCAACGCTTACAATGGTCACACAACTATGCACAGACGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAG GAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGAAGTGG AACTACGCTCCTTCTATTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTCCCCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGC GCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGG ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCA CCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTCCCCACCGTCCAGCAGC ACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAC GTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
64	HC-43	31A	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAAGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC AGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTAT CAGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGG ATCAACGCTTACAATGGTCACACAACTATGCACAGACGTTCCAGGGCAGA GTCACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAAGTGA GAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGAAGTGG AACTACGCTCCTTCTATTACTTCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCA CGGTACCCGTCTCTAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCC TGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGC GCTCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCCTACAGTCCTCAGG ACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCA CCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTG GACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGC ACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGA CACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACAGTGCCTGGTGGTGGACG TGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG GAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAC GTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGTGTGACCAAGGACTGGCTGAACG GCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATC GAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTA CACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGA CCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGA CTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTACCCGTGGACAAGAGCAG GTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGC ACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
65	HC-44	32A	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGTCTGGGGCCTC TTTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACATTTTTACCCGCTATGGTGTC AGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CACCACCTACAATGGTAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGT CACCATGACCATAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAAGTGAAGAAG CCTCAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGAGTGCCTGT ATAGTGGGGGCTACTCGTTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACC GTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGAC CAGCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCT ACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACA GTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCTCCGTGT GGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGC AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGT GGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
66	HC-45	33A	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGTCTGGGGCCTC TTTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACATTTTTACCCGCTATGGTGTC AGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CACCACCTACAATGGTAATACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGT CACCATGACCACAGACACATCCACGAGCACAGCCTACATGGAAGTGAAGAAG GCCTCAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGAGTGCCTG TACAGTGGGGGCTACTCGTTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCAC CGTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCT GCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAA GGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCTGTGA CCAGCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACT CCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACC TACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACA GTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCAACCGTGCCAGCACCTCCGTGT GGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGC AAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAT AATGCCAAGACAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGT GGTCAGCGTCTCACCCTGTGTCACCAAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGT ACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCA TCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCCTGCCC CCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGT CAAAGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGC TCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
67	HC-46	34A	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGTCTGGGGCCTC TTTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACATTTTTACCCGCTATGGTGTC AGCTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGAT CACCACCTACAATGGTAATACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAGT CACCATGACCACAGACACATCCACGAACACAGCCTACATGGAAGTGAAGAAG CCTCAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAAGAGTGCCTGT ATAGTGGGGGCTACTCGTTTGACAACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACC GTCTCTAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTG CTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTGCTGGAAGTCAAGGCGCTCTGAC CAGCGGCGTGCACACCTTCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTC CCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCT ACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de HC de AN
			GTTGAGCGCAAATGTTGTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACCACCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTTCCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCTATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
68	HC-47	35A	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCAGGACTGGTGAAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCAGCCCGCCGGGAAGGGACTGGAATGGATTGGGCGTATCTATACAGTGGGAGCACCAACTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATGTCAATAGGCACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGATTATTGCATCTCGTGGCTGGTACTTCGATCTCTGCGGCCGTGGCACCCTGGTCACCGTCTCTGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCGGCGTGACACACCTTCCAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCCCACCGTGCCACGACCACTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTTCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA AAACCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAACAACACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
69	HC-48	36A, 40A	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACGTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCCGTCCTCAAGAGTC GAGTTACCATATCAGGAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTCGAGAGAGGGA GCAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGTCTCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACAGCG GCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA GCGCAAAATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCACAGCACCTGCTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGACAGCTTCGCTGTGGTC AGCGTCTCACCGTGTGTGCACCAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA
70	HC-49	37A	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCCCTCGCAGAC CCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGC TGCTTGGAAGTGGATCAGGCAGTCCCATCGAGAGGCCCTTGAGTGGCTGG GAAGGACATACTACAGGTCCAGGTGGTATAATGATTATGCAGTATCTGTGA AAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGC AGCTGAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAG GGGTCTTTTATAGCAAAGGTGCTTTTGATATCTGGGGCCAAGGGACAATGG TCACCGTCTCTAGTGCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCG CCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGG TCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCT CTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTACAGTCTCTCAGGACT CTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCC AGACCTACACCTGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACA AGACAGTTGAGCGCAAATGTTGTGTGAGTGCCACCGTGCCAGCACCA CCTGTGGCAGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACC CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAG CCACGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGG TGCATAATGCCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTT CGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGTGAACGGCAA GGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGA AAACCATCTCCAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACC CTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTG CCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCA ATGGGCAGCCGGAGAACTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCC GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
71	HC-50	38A	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCCGTGGTGGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATATATTACAGTGGGAATACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTTATCATATCAGGAGACACGTCTAAGAACCAGCTCTCCCTGAAGCTGA GGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGAGGAGGA GCAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA GCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTC AGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGCTTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
72	HC-51	39A	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTTACCATATCAGGAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGA GCAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACCAGCG GCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA GCGCAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTTCCGTGTGGTC AGCGTCTCACCGTTGTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAACCTACAAGACCACACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGCTTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de HC de AN
73	HC-52	39B	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCCTACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTA CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTATTACAGTGGGAACACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTTACCATATCAGGAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GGTCTGTGACTGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTACGAGAGGAGGA GCAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCAA GAGCACCTCTGGGGGACACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGG CGTGCACACCTTCCCCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAG CAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCT GCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAG CCCAAATCTTGTGACAAAACCTACACATGCCACCGTCCCGACACCTGAA CTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAGGACCCCAAGGAGTGA CCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGA GCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACGGCAGCACGTA CCGTGTGGTCAGCGTCTCACCCTGCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAG AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACAC CCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCT GCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACGCTCCCGTGGTGGACTC CGACGGCTCCTTCTCTCTATAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTG GCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGAGGCTCTGCACA ACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
74	HC-53	41A	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGAAGCCTTCACAGAC CCTGTCCCCTACCTGCACTGTCTCTGGTGGCTCCATCAGCAGTGGTGGTTT CTACTGGAGCTGGATCCGCCAGCACCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGATTG GGTACATCTATTACAGTGGGAATACCTACTACAACCCGTCCCTCAAGAGTC GAGTTATCATATCAGGAGACACGTCTAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGA GCTCTGTGACGGCCGCGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGGAGGA GCAGCTCGCGGTATGGACGTCTGGGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC TAGTGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGTCTCA GGAGCACCTCCGAGAGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTA CTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCTCTGACAGCG GCGTGCACACCTTCCCAGCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAACTTCGGCACCCAGACCTACACC TGCAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGACAGTTGA GCGCAAAATGTTGTGTCGAGTGCCACCGTGCCAGCACACCTGTGGCAG GACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCAGGACCCCAAGGACACCCCTCATGATCT CCCGGACCCCTGAGGTACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGA CCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATG CCAAGACAAAGCCACGGGAGGAGCAGTTCAACAGCAGCTTCCGTGTGGTC AGCGTCTCACCCTGTGTGACCAAGGACTGGTGAACGGCAAGGAGTACAA GTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAACCAAGGGCAGCCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGCCCCCAT CCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAA GGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCC GGAGAACAATAACAAGACCACCTCCCATGCTGGACTCCGACGGCTCCTT CTTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGC AGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA

Tabla 2A – Secuencias de aminoácidos de la cadena ligera del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de AA de LC
75	LC-01	01A, 01B	DIQMTQSPSSLSASVGDRIITCRASQISIRYLNWYQKPGKAPKLLIYAASSLQ SGIPSRFSGSGSDFTLTINSIQPEDFATYFCQQSYSPPTFGPGTKVDIKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQES VTEQDSKSDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
76	LC-02	02A, 02B, 02C	

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de LC
			EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSLSGIPSRFSGSGSGTHFTLTINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
77	LC-03	03A	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
78	LC-04	04A, 04B, 04C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 12A, 12B, 12C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVGRSLHWYHQQKPDQSPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
79	LC-05	05A, 05B, 05C, 13A, 13B, 13C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
80	LC-06	06A, 06B, 06C	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASQSIGRSLHWYHQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
81	LC-07	09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVGRSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
82	LC-08	14A, 14B, 14C, 23A, 23B, 23C, 27A, 27B, 27C	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFTLISLQPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
83	LC-09	15A, 15B, 15C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFTLISRLEPEDFATYYCHQSSRLPFTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
84	LC-10	28A, 28B, 28C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGRSLHWYQQKPDQSPKLLFKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTDFTLINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
85	LC-11	29A, 29B, 29C	DIQLTQSPSFLSASVGDRVITITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLFKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
86	LC-12	30A, 31A	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSNNGSGTDFTLISRLEPEDFAVYYCQRYGSSRTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de LC
87	LC-13	32A	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHNSGYNLDWYLQKPGQSPQLLL YLGSNRRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPFTFGP GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
88	LC-14	33A, 34A	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHNSGYNLDWYLQKPGQSPQLLL YLGSNRRASGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPFTFGP GTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
89	LC-15	35A	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQTVSRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVFYCCQFGSSPWTFCQGTKEIK RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
90	LC-16	36A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATHCKSSQNVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKLLI YRASTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAFPTFGPG TKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
91	LC-17	37A	DIVMTQSPDSLAVSLGERTTIKCKSSQSVLYRSNNNNFLAWYQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYISPLTFGGG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
92	LC-18	38A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHYLAWYRQKPGQPPKLLI YRASTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYFCQQYYSSPFTFGPG TKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
93	LC-19	39A, 39B	DIVMTQSPDSLAVSLGERATHCKSSQSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKLLI YRASTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAFPTFGPG TRVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
94	LC-20	40A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATHCKSSQSVLYSSNNRNLFWYQQKPGQPPKLLI YRASTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAFPTFGPG TTVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC
95	LC-21	41A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYRQKPGQPPKLLI YRASTRRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHCQQYYSSPFTFGPG TKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC

Tabla 2B – Secuencias de aminoácidos de la cadena pesada del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
96	HC-01	01A	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYSRSKWSNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTGWK QLWFLDHWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK
97	HC-02	01B	QVQLQQSGPGLVKPSQTLTLTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYSRSKWSNHYAVSVKSRITINPDTSKSQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTGWK QLWFLDHWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK
98	HC-03	02A, 03A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYIAHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDLLTG YPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK
99	HC-04	02B	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYIAHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDLLTG YPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK
100	HC-05	02C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYIAHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDLLTG YPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK
101	HC-06	04A, 05A, 06A, 11A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLMLNSLRAEDTALFYCARGYDVL GYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMHREALHNYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
102	HC-07	04B, 05B, 06B, 11B	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
103	HC-08	04C, 05C, 06C, 11C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
104	HC-09	07A, 09A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
105	HC-10	07B, 09B	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
106	HC-11	07C, 09C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
107	HC-12	08A, 10A, 13A, 14A, 15A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
108	HC-13	08B, 10B, 13B, 14B, 15B	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
109	HC-14	08C, 10C, 13C, 14C, 15C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
110	HC-15	12A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMDSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPS NTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
111	HC-16	12B	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMDSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
112	HC-17	12C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMDSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
113	HC-18	16A, 18A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHK PNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
114	HC-19	16B, 18B	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
115	HC-20	16C, 18C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
116	HC-21	17A, 19A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDNSKNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVHDKP SNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
117	HC-22	17B, 19B	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDNSKNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
118	HC-23	17C, 19C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDNSKNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPK SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
119	HC-24	20A, 21A	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSQAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVLGTG YPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVHDKPS NTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
120	HC-25	20B, 21B	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TG YPDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
121	HC-26	20C, 21C	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TG YPDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
122	HC-27	22A, 23A	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TG YPDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV D HKPS NTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL N GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
123	HC-28	22B, 23B	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TG YPDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
124	HC-29	22C, 23C	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TG YPDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
125	HC-30	24A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMT RDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNV D HKP SNTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
126	HC-31	24B	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
127	HC-32	24C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
128	HC-33	25A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVHDKP SNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVW VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
129	HC-34	25B	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
130	HC-35	25C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
131	HC-36	26A, 27A	QVQLVESGAEEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVHDKP SNTKVDKTKVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVW VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
132	HC-37	26B, 27B	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
133	HC-38	26C, 27C	QVQLVESGAEVVKPGASVKVSKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS SNTKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
134	HC-39	28A, 29A	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQASGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLLMSSLRAEDTAVFYCARGYDILT YDPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV D HKPS NTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
135	HC-40	28B, 29B	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQASGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLLMSSLRAEDTAVFYCARGYDILT YDPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
136	HC-41	28C, 29C	QVQLVESGGGVVQPGRSRLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQASGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLLMSSLRAEDTAVFYCARGYDILT YDPDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPCEEQYGSTYRCVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
137	HC-42	30A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI NAYNGHTNYAQTFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARELELR SFYYFGMDVWGQGTTPVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTV ERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
138	HC-43	31A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI NAYNGHTNYAQTFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARELELR SFYYFGMDVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDY FPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNV DHKPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
139	HC-44	32A	QVQLVQSGAEVKKSGASLKVSCKASGYIFTRYGVSWVRQAPGQGLEWMGWI TTYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRVRYSG GYSFDNWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPS SNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
140	HC-45	33A	QVQLVQSGAEVKKSGASLKVSCKASGYIFTRYGVSWVRQAPGQGLEWMGWI TTYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRVRYSG GYSFDNWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDH KPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL WLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
141	HC-46	34A	QVQLVQSGAEVKKSGASLKVSCKASGYIFTRYGVSWVRQAPGQGLEWMGWI TTYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRVRYSG GYSFDNWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDH KPSNTKVDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL WLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
142	HC-47	35A	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQAGKLEWIGRIYT SGSTNYNPSLKSRVTMSIGTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAIIASRGWYFDL WGRGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWNS SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVD KTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
143	HC-48	36A, 40A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRVTISGDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARGGAARM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKEYK YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de HC
144	HC-49	37A	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSRWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGVFY SKGAFDIWGGQTMVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVKCCVECPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
145	HC-50	38A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISRGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRIISGDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARGGAARGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVKCCVECPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
146	HC-51	39A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRIISGDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCTRGAARGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVKCCVECPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
147	HC-52	39B	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRIISGDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCTRGAARGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVNHKPSNTK VDKKEVPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVHLQDWLN GKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN VFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
148	HC-53	41A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRIISGDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCARGGAARGM DVWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHKPSNTK VDKTVKCCVECPAPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDS HEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVSVLTVVHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

Dominios variables de los anticuerpos

5 También se describen anticuerpos (y las secuencias de ácido nucleico correspondientes) que contienen una región variable de la cadena ligera del anticuerpo o una región variable de la cadena pesada del anticuerpo, como se muestra en las Tablas 3A y 3B posteriores, y fragmentos inmunológicamente funcionales, derivados, muteínas y variantes de estas regiones variables de la cadena ligera y la cadena pesada.

10 También se incluyen secuencias de ácido nucleico que codifican las regiones variables mostradas en las Tablas 3A y 3B. Debido a que esas secuencias están contenidas en las secuencias de ácido nucleico de longitud completa de los correspondientes anticuerpos mostrados en las Tablas 1A y 1B, no se seleccionan como secuencias separadas en una tabla o en el listado de secuencias, pero pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica en base a las regiones variables proporcionadas en las Tablas 3A y 3B, junto con las secuencias de ADN de longitud completa en las Tablas 1A y 1B.

Los anticuerpos de este tipo pueden designarse generalmente por la fórmula “V_{Hx}/V_{Ly}”, donde “x” corresponde al número de regiones variables de la cadena pesada e “y” corresponde al número de regiones variables de la cadena ligera.

5 Tabla 3A – Secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de V _L
149	LV-01	01A, 01B	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSSISRYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGIPSRFSGSGSGTDFLTINSIQPEDFATYFCQQSYSPPTFGPGTKVDIKR
150	LV-02	02A, 02B, 02C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSLSGIPSRFSGSGSGTHFTLTINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
151	LV-03	03A	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
152	LV-04	04A, 04B, 04C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 12A, 12B, 12C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVGRSLHWYHQKPDQSPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
153	LV-05	05A, 05B, 05C, 13A, 13B, 13C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
154	LV-06	06A, 06B, 06C	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQSIGRSLHWYHQKPGKAPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLISSLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
155	LV-07	09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSVGRSLHWYQQKPDQSPKLLIKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
156	LV-08	14A, 14B, 14C, 23A, 23B, 23C, 27A, 27B, 27C	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPARFSGSGSGTDFLTISLQPEDFAVYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
157	LV-09	15A, 15B, 15C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGRSLHWYQQKPGQAPRLLIKYASQSLSGIPDRFSGSGSGTDFLTISRLEPEDFATYYCHQSSRLPFTFGQGTKEIKR
158	LV-10	28A, 28B, 28C	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGRSLHWYQQKPDQSPKLLFKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTDFLTINSLEAEDAATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
159	LV-11	29A, 29B, 29C	DIQLTQSPSFLSASVGDRTITCRASQSIGRSLHWYQQKPGKAPKLLFKYASQSLSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCHQSSRLPFTFGPGTKVDIKR
160	LV-12	30A, 31A	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFNSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQRYGSSRTFGQGTKEIKR
161	LV-13	32A	DIVMTQSPSLPVTPEGPASISCRSSQSLHNSGYNLDWYLQKPGQSPQLLL YLGSNRRASGVPRFSGSGSGTDFLTQISRVEAEDVGVIYCMQTLQTPFTFGPGTKVDIKR

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de AA de V _L
162	LV-14	33A, 34A	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQSPQLLL YLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQTLQTPFTFGP GTKVDIKR
163	LV-15	35A	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQTVSRSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVFYCCQQFGSSPWTFGQGTKVEIK R
164	LV-16	36A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSSQNVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKLLI YRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAFPTFGPG TKVDIKR
165	LV-17	37A	DIVMTQSPDSLAVSLGERTTIKCKSSQSVLYRSNNNNFLAWYQQKPGQPPKLLI YWASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYISPLTFGGG TKVEIKR
166	LV-18	38A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKHYLAWYRQKPGQPPKLLI YRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVAVYFCQQYYSSPFTFGPG TKVDIKR
167	LV-19	39A, 39B	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSSQSVLYSSNNKNFLTWYQQKPGQPPKLLI YRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAFPTFGPG TRVDIKR
168	LV-20	40A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATIHCKSSQSVLYSSNNRNFLSWYQQKPGQPPKLLI YRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYFCQQYYSAFPTFGPG TTVDIKR
169	LV-21	41A	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYRQKPGQPPKLLI YRASTRESGVDPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYHCQQYYSSPFTFGPG TKVDIKR

Tabla 3B – Secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen secuencia	Secuencia de AA de V _H
170	HV-01	01A, 01B	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSATWNWIRQSPSRGLEWLGR TYYRSKWSNHYAVSVKSRITINPDTSKQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGTWK QLWFLDHWGQGTTLTVSS
171	HV-02	02A, 02B, 02C, 03A	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSYIAIHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGSNKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDLLTG YPDYWGQGTTLTVSS
172	HV-03	04A, 04B, 04C, 05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 11A, 11B, 11C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL GYPDYWGQGTTLTVSS
173	HV-04	07A, 07B, 07C, 09A, 09B, 09C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDNKNTLNLLMNSLRAEDTALFYCARGYDVL GYPDYWGQGTTLTVSS

ES 2 770 976 T3

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de V _H
174	HV-05	08A, 08B, 08C, 10A, 10B, 10C, 13A, 13B, 13C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
175	HV-06	12A, 12B, 12C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRRAPGKGLEWVAVI SYDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLNLLMDSLRAEDTALFYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
176	HV-07	16A, 16B, 16C, 18A, 18B, 18C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
177	HV-08	17A, 17B, 17C, 19A, 19B, 19C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDN SKNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
178	HV-09	20A, 20B, 20C, 21A, 21B, 21C	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
179	HV-10	22A, 22B, 22C, 23A, 23B, 23C	QVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRFAMHWVRQAPGKGLEWVAVIS YDGGNKYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
180	HV-11	24A, 24B, 24C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
181	HV-12	25A, 25B, 25C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
182	HV-13	26A, 26B, 26C, 27A, 27B, 27C	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSRFAMHWVRQAPGQGLEWMGVI SYDGGNKYYAESVKGRVTMTTRDTSTSTLYMELSSLRSEDTAVYYCARGYDVL TGYPDYWGQGT LVT VSS
183	HV-14	28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSRYAMHWVRQASGKGLEWVAVI SYDGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLLMSSLRAEDTAVFYCARGYDIL TGYPDYWGQGT LVT VSS
184	HV-15	30A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI NAYNGHTNYAQTFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARELELR SFYYFGMDVWGQGTTPVSS
185	HV-16	31A	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYFTSYGISWVRQAPGQGLEWMGWI NAYNGHTNYAQTFQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARELELR SFYYFGMDVWGQGTTPVSS
186	HV-17	32A	QVQLVQSGAEVKKSGASLVSKASGYIFTRYGVSWVRQAPGQGLEWMGWI TTYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRVRYSG GYSFDNWGQGT LVT VSS
187	HV-18	33A	QVQLVQSGAEVKKSGASLVSKASGYIFTRYGVSWVRQAPGQGLEWMGWI TTYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRVRYSG GGYSFDNWGQGT LVT VSS

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de AA de V _H
188	HV-19	34A	QVQLVQSGAEVKKSGASLVCKASGYIFTRYGVSWVRQAPGGGLEWMGWI TTYNGNTNYAQKLQGRVTMTTDTSTNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARRVYS GGYSFDNWGQGLTVTVSS
189	HV-20	35A	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYYWSWIRQAPGKGLEWIGRIYT SGSTNYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCAIIASRGWYFDL WGRGTLTVTVSS
190	HV-21	36A, 40A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGAARGM DVWGQGTITVTVSS
191	HV-22	37A	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWNWIRQSPSRGLEWLGR TYRSRWYNDYAVSVKSRITINPDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARGVFY SKGAFDIWQGTMTVTVSS
192	HV-23	38A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISRGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGAARGM DVWGQGTITVTVSS
193	HV-24	39A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCTRGAARGM DVWGQGTITVTVSS
194	HV-25	39B	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCTRGAARGM DVWGQGTITVTVSS
195	HV-26	41A	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSGGSISSGGFYWSWIRQHPGKGLEWIGYI YYSGNTYYNPSLKSRTVMSIGTSKNQFSLKLSVTAADTAVYYCARGGAARGM DVWGQGTITVTVSS

Cada una de las regiones variables de la cadena pesada enumeradas en la Tabla 3B puede combinarse con cualquiera de las regiones variables de la cadena ligera mostradas en la Tabla 3A para formar un anticuerpo.

CDR

- 5 Los anticuerpos descritos en la presente memoria son polipéptidos en que una o más CDR se injertan, insertan y/o unen. Un anticuerpo puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 CDR. Un anticuerpo por consiguiente puede tener, por ejemplo, una CDR1 de cadena pesada ("CDRH1"), y/o una CDR2 de cadena pesada ("CDRH2"), y/o una CDR3 de cadena pesada ("CDRH3"), y/o una CDR1 de cadena ligera ("CDRL1"), y/o una CDR2 de cadena ligera ("CDRL2"), y/o una CDR3 de cadena ligera ("CDRL3"). Algunos anticuerpos incluyen tanto una CDRH3 como una CDRL3. Las CDR de
- 10 cadena pesada y ligera específicas se identifican en las Tablas 3A y 3B, respectivamente.

- Las regiones de determinación de la complementariedad (CDR) y regiones estructurales (FR) de un anticuerpo dado pueden identificarse usando el sistema descrito por Kabat et al. en Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed., Depto. de EE.UU. de salud y servicios sociales, PHS, NIH, publicación de NIH núm. 91-3242, 1991. Ciertos anticuerpos que se describen en la presente memoria comprenden una o más secuencias de aminoácidos que son
- 15 idénticas o tienen identidad de secuencia sustancial a las secuencias de aminoácidos de una o más de las CDR presentadas en la Tabla 4A (CDRL) y la Tabla 4B (CDRH).

Tabla 4A – Secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena ligera del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de CDR
------------	--------------------	--	------------------

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de CDR
196	CDRL1-1	05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 13A, 13B, 13C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C, 28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	RASQSIGRSLH
197	CDRL1-2	04A, 04B, 04C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C, 23A, 23B, 23C, 27A, 27B, 27C	RASQSVGRSLH
198	CDRL1-3	01A, 01B	RASQSIGRSLH
199	CDRL1-4	30A, 31A	RASQSVSSSYLA
200	CDRL1-5	35A	RASQTVSRSYLA
201	CDRL1-6	32A, 33A, 34A	RSSQSLLHSNGYNYLD
202	CDRL1-7	36A	KSSQNVLYSSNNKNFLT
203	CDRL1-8	37A	KSSQSVLYRSNNNNFLA
204	CDRL1-9	38A	KSSQSVLYSSNNKHLYA
205	CDRL1-10	39A, 39B	KSSQSVLYSSNNKNFLT
206	CDRL1-11	41A	KSSQSVLYSSNNKNLYA
207	CDRL1-12	40A	KSSQSVLYSSNNRNFLS
208	CDRL1-13	02A, 02B, 02C, 03A	RASQSIGSSLH
209	CDRL2-1	02A, 02B, 02C, 03A, 04A, 04B, 04C, 05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C, 13A, 13B, 13C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 23A, 23B, 23C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C, 27A, 27B, 27C, 28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	YASQSLS
210	CDRL2-2	01A, 01B	AASSLQS
211	CDRL2-3	30A, 31A, 35A	GASSRAT
212	CDRL2-4	32A, 33A, 34A	LGSNRAS
213	CDRL2-5	36A, 37A, 38A, 39A, 39B, 40A, 41A	RASTRES
214	CDRL2-6	37A	WASTRES
215	CDRL3-1	02A, 02B, 02C, 03A, 04A, 04B, 04C, 05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C, 13A, 13B, 13C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 23A, 23B, 23C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C, 27A, 27B, 27C, 28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	HQSSRLPFT
216	CDRL3-2	01A, 01B	QQSYSPFT
217	CDRL3-3	30A, 31A	QRYGSSRT
218	CDRL3-4	35A	QQFGSSPWT
219	CDRL3-5	32A, 33A, 34A	MQTLQTPFT
220	CDRL3-6	36A, 39A, 39B, 40A	QQYYAPFT
221	CDRL3-7	37A	QQYYISPLT
222	CDRL3-8	38A, 41A	QQYYSSPFT

Tabla 4B – Secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplares

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de CDR
223	CDRH1-1	04A, 04B, 04C, 05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C, 13A, 13B, 13C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 23A, 23B, 23C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C, 27A, 27B, 27C	RFAMH
224	CDRH1-2	38A	RGGYYWS
225	CDRH1-3	28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	RYAMH
226	CDRH1-4	32A, 33A, 34A	RYGVS
227	CDRH1-5	41A	SGGFYWS
228	CDRH1-6	36A, 39A, 39B, 40A	SGGFYWS
229	CDRH1-7	37A	SNSAAWN

SEQ ID NO:	Grupo de secuencia	Anticuerpos que contienen la secuencia	Secuencia de CDR
230	CDRH1-8	01A, 01B	SNSATWN
231	CDRH1-9	30A, 31A	SYGIS
232	CDRH1-10	35A	SYIWS
233	CDRH1-11	02A, 02B, 02C, 03A	YYAIH
234	CDRH2-1	35A	RIYTSGSTNYNPSLKS
235	CDRH2-2	01A, 01B	RTYYRSKWSNHAVSVK S
236	CDRH2-3	37A	RTYYRSRWYNDYAVSVK S
237	CDRH2-4	04A, 04B, 04C, 05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C, 13A, 13B, 13C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 23A, 23B, 23C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C, 27A, 27B, 27C	VISYDGGNKYYAESVKG
238	CDRH2-5	02A, 02B, 02C, 03A, 28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	VISYDGSNKYYADSVKG
239	CDRH2-6	30A, 31A	WINAYNGHTNYAQTFQG
240	CDRH2-7	32A, 33A, 34A	WITYNGNTNYAQKLQG
241	CDRH2-8	36A, 38A, 39A, 39B, 40A, 41A	YIYYSGNTYNYNPSLKS
242	CDRH3-1	30A, 31A	ELELRSFYFGMDV
243	CDRH3-2	36A, 38A, 39A, 39B, 40A, 41A	GGAARGMDV
244	CDRH3-3	01A, 01B	GTWKQLWFLDH
245	CDRH3-4	37A	GVFYSGKAFDI
246	CDRH3-5	28A, 28B, 28C, 29A, 29B, 29C	GYDILTGYPDY
247	CDRH3-6	04A, 04B, 04C, 05A, 05B, 05C, 06A, 06B, 06C, 07A, 07B, 07C, 08A, 08B, 08C, 09A, 09B, 09C, 10A, 10B, 10C, 11A, 11B, 11C, 12A, 12B, 12C, 13A, 13B, 13C, 14A, 14B, 14C, 15A, 15B, 15C, 16A, 16B, 16C, 17A, 17B, 17C, 18A, 18B, 18C, 19A, 19B, 19C, 20A, 20B, 20C, 21A, 21B, 21C, 22A, 22B, 22C, 23A, 23B, 23C, 24A, 24B, 24C, 25A, 25B, 25C, 26A, 26B, 26C, 27A, 27B, 27C	GYDVLTYGPDY
248	CDRH3-7	35A	IASRGWYFDL
249	CDRH3-8	32A, 33A, 34A	RVRYSGGYSFDN
250	CDRH3-9	02A, 02B, 02C, 03A	GYDLLTYGPDY

Tabla 5A – Organización de la secuencia de LC del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplar

ID de Ab	ID de LC	SEQ ID NO:	ID de VL	SEQ ID NO:	CDR1 de LC	SEQ ID NO:	CDR2 de LC	SEQ ID NO:	CDR3 de LC	SEQ ID NO:
01A	LC-01	75	LV-01	149	CDRL1-3	198	CDRL2-2	210	CDRL3-2	216
01B	LC-01	75	LV-01	149	CDRL1-3	198	CDRL2-2	210	CDRL3-2	216
02A	LC-02	76	LV-02	150	CDRL1-13	208	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
02B	LC-02	76	LV-02	150	CDRL1-13	208	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
02C	LC-02	76	LV-02	150	CDRL1-13	208	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
03A	LC-03	77	LV-03	151	CDRL1-13	208	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
04A	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
04B	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
04C	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
05A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
05B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215

ES 2 770 976 T3

ID de Ab	ID de LC	SEQ ID NO:	ID de VL	SEQ ID NO:	CDR1 de LC	SEQ ID NO:	CDR2 de LC	SEQ ID NO:	CDR3 de LC	SEQ ID NO:
05C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
06A	LC-06	80	LV-06	154	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
06B	LC-06	80	LV-06	154	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
06C	LC-06	80	LV-06	154	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
07A	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
07B	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
07C	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
08A	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
08B	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
08C	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
09A	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
09B	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
09C	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
10A	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
10B	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
10C	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
11A	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
11B	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
11C	LC-07	81	LV-07	155	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
12A	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
12B	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
12C	LC-04	78	LV-04	152	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
13A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
13B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
13C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
14A	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
14B	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
14C	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
15A	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
15B	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
15C	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215

ES 2 770 976 T3

ID de Ab	ID de LC	SEQ ID NO:	ID de VL	SEQ ID NO:	CDR1 de LC	SEQ ID NO:	CDR2 de LC	SEQ ID NO:	CDR3 de LC	SEQ ID NO:
16A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
16B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
16C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
17A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
17B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
17C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
18A	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
18B	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
18C	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
19A	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
19B	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
19C	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
20A	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
20B	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
20C	LC-09	83	LV-09	157	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
21A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
21B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
21C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
22A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
22B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
22C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
23A	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
23B	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
23C	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
24A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
24B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
24C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
25A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
25B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
25C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
26A	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215

ID de Ab	ID de LC	SEQ ID NO:	ID de VL	SEQ ID NO:	CDR1 de LC	SEQ ID NO:	CDR2 de LC	SEQ ID NO:	CDR3 de LC	SEQ ID NO:
26B	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
26C	LC-05	79	LV-05	153	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
27A	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
27B	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
27C	LC-08	82	LV-08	156	CDRL1-2	197	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
28A	LC-10	84	LV-10	158	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
28B	LC-10	84	LV-10	158	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
28C	LC-10	84	LV-10	158	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
29A	LC-11	85	LV-11	159	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
29B	LC-11	85	LV-11	159	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
29C	LC-11	85	LV-11	159	CDRL1-1	196	CDRL2-1	209	CDRL3-1	215
30A	LC-12	86	LV-12	160	CDRL1-4	199	CDRL2-3	211	CDRL3-3	217
31A	LC-12	86	LV-12	160	CDRL1-4	199	CDRL2-3	211	CDRL3-3	217
32A	LC-13	87	LV-13	161	CDRL1-6	201	CDRL2-4	212	CDRL3-5	219
33A	LC-14	88	LV-14	162	CDRL1-6	201	CDRL2-4	212	CDRL3-5	219
34A	LC-14	88	LV-14	162	CDRL1-6	201	CDRL2-4	212	CDRL3-5	219
35A	LC-15	89	LV-15	163	CDRL1-5	200	CDRL2-3	211	CDRL3-4	218
36A	LC-16	90	LV-16	164	CDRL1-7	202	CDRL2-5	213	CDRL3-6	220
37A	LC-17	91	LV-17	165	CDRL1-8	203	CDRL2-6	214	CDRL3-7	221
38A	LC-18	92	LV-18	166	CDRL1-9	204	CDRL2-5	213	CDRL3-8	222
39A	LC-19	93	LV-19	167	CDRL1-10	205	CDRL2-5	213	CDRL3-6	220
39B	LC-19	93	LV-19	167	CDRL1-10	205	CDRL2-5	213	CDRL3-6	220
40A	LC-20	94	LV-20	168	CDRL1-12	207	CDRL2-5	213	CDRL3-6	220
41A	LC-21	95	LV-21	169	CDRL1-11	206	CDRL2-5	213	CDRL3-8	222

Tabla 5B – Organización de la secuencia de la HC del anticuerpo anti-hPAC1 ejemplar

ID de Ab	ID de HC	SEQ ID NO:	ID de VH	SEQ ID NO:	CDR1 de HC	SEQ ID NO:	CDR2 de HC	SEQ ID NO:	CDR3 de HC	SEQ ID NO:
01A	HC-01	96	HV-01	170	CDRH1-8	230	CDRH2-2	235	CDRH3-3	244
01B	HC-02	97	HV-01	170	CDRH1-8	230	CDRH2-2	235	CDRH3-3	244
02A	HC-03	98	HV-02	171	CDRH1-11	233	CDRH2-5	238	CDRH3-9	250
02B	HC-04	99	HV-02	171	CDRH1-11	233	CDRH2-5	238	CDRH3-9	250
02C	HC-	100	HV-	171	CDRH1-	233	CDRH2-5	238	CDRH3-9	250

ES 2 770 976 T3

ID de Ab	ID de HC	SEQ ID NO:	ID de V _H	SEQ ID NO:	CDR1 de HC	SEQ ID NO:	CDR2 de HC	SEQ ID NO:	CDR3 de HC	SEQ ID NO:
	05		02		11					
03A	HC-03	98	HV-02	171	CDRH1-11	233	CDRH2-5	238	CDRH3-9	250
04A	HC-06	101	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
04B	HC-07	102	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
04C	HC-08	103	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
05A	HC-06	101	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
05B	HC-07	102	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
05C	HC-08	103	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
06A	HC-06	101	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
06B	HC-07	102	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
06C	HC-08	103	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
07A	HC-09	104	HV-04	173	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
07B	HC-10	105	HV-04	173	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
07C	HC-11	106	HV-04	173	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
08A	HC-12	107	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
08B	HC-13	108	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
08C	HC-14	109	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
09A	HC-09	104	HV-04	173	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
09B	HC-10	105	HV-04	173	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
09C	HC-11	106	HV-04	173	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
10A	HC-12	107	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
10B	HC-13	108	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
10C	HC-14	109	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
11A	HC-06	101	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
11B	HC-07	102	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
11C	HC-08	103	HV-03	172	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
12A	HC-15	110	HV-06	175	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
12B	HC-16	111	HV-06	175	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
12C	HC-17	112	HV-06	175	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
13A	HC-12	107	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
13B	HC-13	108	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
13C	HC-	109	HV-	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247

ES 2 770 976 T3

ID de Ab	ID de HC	SEQ ID NO:	ID de V _H	SEQ ID NO:	CDR1 de HC	SEQ ID NO:	CDR2 de HC	SEQ ID NO:	CDR3 de HC	SEQ ID NO:
	14		05							
14A	HC-12	107	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
14B	HC-13	108	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
14C	HC-14	109	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
15A	HC-12	107	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
15B	HC-13	108	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
15C	HC-14	109	HV-05	174	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
16A	HC-18	113	HV-07	176	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
16B	HC-19	114	HV-07	176	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
16C	HC-20	115	HV-07	176	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
17A	HC-21	116	HV-08	177	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
17B	HC-22	117	HV-08	177	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
17C	HC-23	118	HV-08	177	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
18A	HC-18	113	HV-07	176	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
18B	HC-19	114	HV-07	176	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
18C	HC-20	115	HV-07	176	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
19A	HC-21	116	HV-08	177	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
19B	HC-22	117	HV-08	177	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
19C	HC-23	118	HV-08	177	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
20A	HC-24	119	HV-09	178	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
20B	HC-25	120	HV-09	178	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
20C	HC-26	121	HV-09	178	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
21A	HC-24	119	HV-09	178	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
21B	HC-25	120	HV-09	178	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
21C	HC-26	121	HV-09	178	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
22A	HC-27	122	HV-10	179	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
22B	HC-28	123	HV-10	179	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
22C	HC-29	124	HV-10	179	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
23A	HC-27	122	HV-10	179	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
23B	HC-28	123	HV-10	179	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
23C	HC-29	124	HV-10	179	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
24A	HC-	125	HV-	180	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247

ES 2 770 976 T3

ID de Ab	ID de HC	SEQ ID NO:	ID de V _H	SEQ ID NO:	CDR1 de HC	SEQ ID NO:	CDR2 de HC	SEQ ID NO:	CDR3 de HC	SEQ ID NO:
	30		11							
24B	HC-31	126	HV-11	180	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
24C	HC-32	127	HV-11	180	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
25A	HC-33	128	HV-12	181	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
25B	HC-34	129	HV-12	181	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
25C	HC-35	130	HV-12	181	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
26A	HC-36	131	HV-13	182	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
26B	HC-37	132	HV-13	182	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
26C	HC-38	133	HV-13	182	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
27A	HC-36	131	HV-13	182	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
27B	HC-37	132	HV-13	182	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
27C	HC-38	133	HV-13	182	CDRH1-1	223	CDRH2-4	237	CDRH3-6	247
28A	HC-39	134	HV-14	183	CDRH1-3	225	CDRH2-5	238	CDRH3-5	246
28B	HC-40	135	HV-14	183	CDRH1-3	225	CDRH2-5	238	CDRH3-5	246
28C	HC-41	136	HV-14	183	CDRH1-3	225	CDRH2-5	238	CDRH3-5	246
29A	HC-39	134	HV-14	183	CDRH1-3	225	CDRH2-5	238	CDRH3-5	246
29B	HC-40	135	HV-14	183	CDRH1-3	225	CDRH2-5	238	CDRH3-5	246
29C	HC-41	136	HV-14	183	CDRH1-3	225	CDRH2-5	238	CDRH3-5	246
30A	HC-42	137	HV-15	184	CDRH1-9	231	CDRH2-6	239	CDRH3-1	242
31A	HC-43	138	HV-16	185	CDRH1-9	231	CDRH2-6	239	CDRH3-1	242
32A	HC-44	139	HV-17	186	CDRH1-4	226	CDRH2-7	240	CDRH3-8	249
33A	HC-45	140	HV-18	187	CDRH1-4	226	CDRH2-7	240	CDRH3-8	249
34A	HC-46	141	HV-19	188	CDRH1-4	226	CDRH2-7	240	CDRH3-8	249
35A	HC-47	142	HV-20	189	CDRH1-10	232	CDRH2-1	234	CDRH3-7	248
36A	HC-48	143	HV-21	190	CDRH1-6	228	CDRH2-8	241	CDRH3-2	243
37A	HC-49	144	HV-22	191	CDRH1-7	229	CDRH2-3	236	CDRH3-4	245
38A	HC-50	145	HV-23	192	CDRH1-2	224	CDRH2-8	241	CDRH3-2	243
39A	HC-51	146	HV-24	193	CDRH1-6	228	CDRH2-8	241	CDRH3-2	243
39B	HC-52	147	HV-25	194	CDRH1-6	228	CDRH2-8	241	CDRH3-2	243
40A	HC-48	143	HV-21	190	CDRH1-6	228	CDRH2-8	241	CDRH3-2	243
41A	HC-53	148	HV-26	195	CDRH1-5	227	CDRH2-8	241	CDRH3-2	243

Se han descrito la estructura y las propiedades de las CDR en un anticuerpo que se da de forma natural, *supra*. Brevemente, en un anticuerpo tradicional, las CDR están integradas en una estructura en la región variable de la cadena pesada y ligera donde constituyen las regiones responsables de la unión al antígeno y el reconocimiento. Una región variable comprende al menos tres CDR de cadena pesada o ligera, véase, *supra* (Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Servicio de salud pública N.I.H., Bethesda, MD; véase también Chothia y Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342:877-883), en una región estructural (regiones estructurales designadas 1-4, FR1, FR2, FR3 y FR4, por Kabat et al., 1991, *supra*; véase también Chothia y Lesk, 1987, *supra*). Las CDR descritas en la presente memoria, sin embargo, pueden no solo usarse para definir el dominio de unión al antígeno de una estructura de anticuerpo tradicional, sino que pueden integrarse en una variedad de otras estructuras polipeptídicas, como se describe en la presente memoria.

Algunos de los anticuerpos descritos en la presente memoria comparten ciertas regiones o secuencias con otros anticuerpos descritos en la presente memoria. Estas relaciones se resumen en las tablas anteriores.

En un aspecto, los anticuerpos aislados descritos en la presente memoria pueden ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo recombinante, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo multispecífico, o un fragmento de unión al antígeno de anticuerpo de los mismos.

El fragmento de anticuerpo de los anticuerpos aislados descritos en la presente memoria puede ser un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, un diacuerpo, o una molécula de anticuerpo monocaténaria.

El anticuerpo aislado descrito en la presente memoria puede ser un anticuerpo humano y puede ser del tipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo aislado puede ser un tipo IgG1 o IgG2. El anticuerpo aislado puede ser un tipo IgG2. El anticuerpo aislado puede ser un tipo IgG1. El anticuerpo tipo IgG1 puede ser un anticuerpo IgG1 aglucosilado. El anticuerpo IgG1 aglucosilado puede tener una mutación N297G.

En otro aspecto, el anticuerpo consiste en solo un polipéptido de cadena ligera o pesada como se presenta en las Tablas 2A-2B. En algunos aspectos, el anticuerpo puede consistir solo en un dominio variable de cadena ligera o variable de cadena pesada tal como los enumerados en las Tablas 3A y 3B. Dichos anticuerpos pueden pegarse con una o más moléculas PEG.

En aún otro aspecto, el anticuerpo aislado descrito en la presente memoria puede acoplarse a un grupo de marcaje y puede competir para unirse a la parte extracelular de PAC1 humano con un anticuerpo de uno de los anticuerpos aislados descritos en la presente memoria. En un aspecto, el anticuerpo aislado descrito en la presente memoria puede reducir la quimiotaxis del monocito, inhibir la migración del monocito en tumores o inhibir la acumulación y función de macrófago asociado al tumor en un tumor cuando se administra a un paciente.

Como se apreciará por aquellos en la técnica, para cualquier anticuerpo con más de una CDR de las secuencias representadas, cualquier combinación de CDR seleccionadas independientemente de las secuencias representadas es útil. Por consiguiente, pueden generarse anticuerpos con una, dos, tres, cuatro, cinco o seis de CDR independientemente seleccionadas. Sin embargo, como se apreciará por aquellos en la técnica, las realizaciones específicas generalmente utilizan combinaciones de CDR que son no repetitivas, p.ej., los anticuerpos no están hechos generalmente con dos regiones CDRH2, etc.

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos que se describen en la presente memoria incluyen anticuerpos monoclonales que se unen a PAC1. Los anticuerpos monoclonales pueden producirse usando cualquier técnica conocida en la técnica, p.ej., inmortalizando células del bazo cosechadas del animal transgénico después de completar el programa de inmunización. Las células del bazo pueden inmortalizarse usando cualquier técnica conocida en la técnica, p.ej., fusionándolas con células de mieloma para producir hibridomas. Las células de mieloma para usar en procedimientos de fusión productores de hibridoma son preferiblemente no productoras de anticuerpo, tienen alta eficiencia de fusión y deficiencias enzimáticas que las hacen incapaces de crecer en ciertos medios selectivos que soportan el crecimiento de solo las células fusionadas deseadas (hibridomas). Ejemplos de líneas celulares adecuadas para usar en fusiones de ratón incluyen Sp-20, P3-X63/Ag8, P3-X63-Ag8.653, NS1/1.Ag 4 1, Sp210-Ag14, FO, NSO/U, MPC-11, MPC11-X45-GTG 1.7 y S194/5XXO Bul; ejemplos de líneas celulares usadas en fusiones de rata incluyen R210.RCY3, Y3-Ag 1.2.3, IR983F y 4B210. Otras líneas celulares útiles para fusiones celulares son U-266, GM1500-GRG2, LICR-LON-HMy2 y UC729-6.

En algunos ejemplos, una línea celular hibridoma se produce inmunizando un animal (p.ej., un animal transgénico que tiene secuencias de inmunoglobulina humana) con un inmunógeno PAC1; cosechando células del bazo del animal inmunizado; fusionando las células del bazo cosechadas a una línea celular de mieloma, generando así células de hibridoma; estableciendo las líneas celulares de hibridoma a partir de las células de hibridoma, e identificando una línea celular de hibridoma que produce un anticuerpo que se une a PAC1 (p.ej., como se describe en los Ejemplos 1-3, a continuación). Dichas líneas celulares de hibridoma, y los anticuerpos monoclonales anti-PAC1 producidos por ellas, son aspectos de la presente solicitud.

Los anticuerpos monoclonales secretados por una línea celular de hibridoma pueden purificarse usando cualquier técnica conocida en la técnica.

Anticuerpos quiméricos y humanizados

Los anticuerpos quiméricos y humanizados basados en las secuencias precedentes también se describen. Los anticuerpos monoclonales para usar como agentes terapéuticos pueden modificarse de varias formas antes del uso. Un ejemplo es un anticuerpo quimérico, que es un anticuerpo compuesto por segmentos de proteína de diferentes anticuerpos que están unidos de forma covalente para producir cadenas ligeras o pesadas de inmunoglobulina funcionales o partes inmunológicamente funcionales de las mismas. Generalmente, una parte de la cadena pesada y/o cadena ligera es idéntica a u homóloga a una secuencia correspondiente en los anticuerpos derivados de una especie particular o que pertenece a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) es/son idéntica(s) a u homóloga(s) a una secuencia correspondiente en los anticuerpos derivados de otra especie o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpos. Para métodos relacionados con anticuerpos quiméricos, véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos núm. 4.816.567; y Morrison et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855. El injerto de CDR se describe, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos núm. 6.180.370, núm. 5.693.762, núm. 5.693.761, núm. 5.585.089 y núm. 5.530.101.

Generalmente, el resultado de fabricar un anticuerpo quimérico es crear una quimera en que el número de aminoácidos de la especie paciente prevista se maximiza. Un ejemplo es el anticuerpo "injertado con CDR", en que el anticuerpo comprende una o más regiones de determinación de la complementariedad (CDR) de una especie particular o que pertenece a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que el resto de la(s) cadena(s) de anticuerpo es/son idéntica(s) a u homóloga(s) a una secuencia correspondiente en anticuerpos derivados de otra especie o que pertenece a otra clase o subclase de anticuerpo. Para el uso en humanos, la región variable o CDR seleccionadas de un anticuerpo de roedor a menudo se injertan en un anticuerpo humano, sustituyendo las regiones variables que se dan de forma natural o CDR del anticuerpo humano.

Un tipo útil de anticuerpo quimérico es un anticuerpo "humanizado". Generalmente, un anticuerpo humanizado se produce a partir de un anticuerpo monoclonal surgido inicialmente en un animal no humano. Ciertos residuos de aminoácido en este anticuerpo monoclonal, típicamente de partes que no reconocen el antígeno del anticuerpo, se modifican para ser homólogos de residuos correspondientes en un anticuerpo humano del isotipo correspondiente. La humanización puede realizarse, por ejemplo, usando diversos métodos sustituyendo al menos una parte de una región variable de roedor por las correspondientes regiones de un anticuerpo humano (véase, p.ej., Patentes de Estados Unidos núm. 5.585.089 y núm. 5.693.762; Jones et al., 1986, Nature 321:522-525; Riechmann et al., 1988, Nature 332:323-27; Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534-1536).

En un aspecto, las CDR de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de los anticuerpos descritos en la presente memoria se injertan en regiones estructurales (FR) desde anticuerpos de la misma, o una diferente, especie filogenética. Por ejemplo, las CDR de las regiones variables de cadenas pesada y ligera descritas en la presente memoria pueden injertarse en FR humanas de consenso. Para crear FR humanas de consenso, las FR de varias secuencias de aminoácidos de cadena pesada o cadena ligera humanas pueden alinearse para identificar una secuencia de aminoácidos de consenso. En otros aspectos, las FR de una cadena pesada o cadena ligera descritas en la presente memoria se sustituyen con las FR de una cadena pesada o cadena ligera diferente. En un aspecto, los aminoácidos raros en las FR de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo anti-PAC1 no se sustituyen, mientras que el resto de los aminoácidos de FR se sustituyen. Un "aminoácido raro" es un aminoácido específico que está en una posición en que este aminoácido particular no se encuentra normalmente en una FR. De forma alternativa, las regiones variables injertadas desde la cadena pesada o ligera pueden usarse con una región constante que es diferente de la región constante de esa cadena pesada o ligera particular como se describe en la presente memoria. En otros aspectos, las regiones variables injertadas son parte de un anticuerpo Fv monocatenario.

En ciertos aspectos, las regiones constantes de especies distintas de la humana pueden usarse junto con la(s) región(ones) variable(s) humana(s) para producir anticuerpos híbridos.

Anticuerpos completamente humanos

Los anticuerpos completamente humanos también se describen en la presente memoria. Los métodos están disponibles para fabricar anticuerpos completamente humanos específicos para un antígeno dado sin exponer a los seres humanos al antígeno ("anticuerpos completamente humanos"). Un medio específico proporcionado para implementar la producción de anticuerpos completamente humanos es la "humanización" del sistema inmune humoral del ratón. La introducción de sitios de inmunoglobulina (Ig) humana en ratones en que los genes de Ig endógena se han inactivado es un medio para producir anticuerpos monoclonales completamente humanos (mAbs) en el ratón, un animal que puede inmunizarse con cualquier antígeno deseable. Usar anticuerpos completamente humanos puede minimizar las respuestas inmunogénicas y alérgicas que a veces pueden provocarse administrando mAbs de ratón o derivadas de ratón a humanos como agentes terapéuticos.

Los anticuerpos completamente humanos pueden producirse inmunizando animales transgénicos (normalmente ratones) que son capaces de producir un repertorio de anticuerpos humanos en ausencia de producción de inmunoglobulina endógena. Los antígenos para este propósito tienen típicamente seis o más aminoácidos contiguos, y opcionalmente se conjugan a un transporte, tal como un hapteno. Véase, p.ej., Jakobovits et al., 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:2551-2555; Jakobovits et al., 1993, Nature 362:255-258; y Bruggemann et al., 1993, Year in Immunol. 7:33. En un ejemplo de dicho método, los animales transgénicos se producen incapacitando los sitios de inmunoglobulina de ratón endógena que codifican las cadenas de inmunoglobulina pesada y ligera de ratón en ellos, e insertando en el genoma de ratón grandes fragmentos de ADN de genoma humano que contienen sitios que codifican las proteínas de la cadena pesada y ligera humanas. Los animales parcialmente modificados, que tienen menos del complemento completo de sitios de inmunoglobulina humana, se cruzan entonces para obtener un animal que tenga todas las modificaciones del sistema inmune deseadas. Cuando se administra un inmunógeno, estos animales transgénicos producen anticuerpos que son inmunoespecíficos para el inmunógeno pero tienen secuencias de aminoácidos humanas más que murinas, incluyendo las regiones variables. Para más detalles de dichos métodos, véanse, por ejemplo, los documentos WO96/33735 y WO94/02602. Métodos adicionales relacionados con ratones transgénicos para fabricar anticuerpos humanos se describen en las Patentes de Estados Unidos núm. 5.545.807; núm. 6.713.610; núm. 6.673.986; núm. 6.162.963; núm. 5.545.807; núm. 6.300.129; núm. 6.255.458; núm. 5.877.397; núm. 5.874.299 y núm. 5.545.806; en Publicaciones PCT WO91/10741; WO90/04036, y en patentes europeas EP 546073B1 y EP546073A1.

Los ratones transgénicos descritos anteriormente, denominados en la presente memoria como ratones "HuMab", contienen un minisitio génico de inmunoglobulina humana que codifica secuencias no reordenadas de inmunoglobulina de cadena pesada ([mu] y [gamma]) y [kappa] ligera humanas, junto con mutaciones dirigidas que inactivan los sitios de la cadena [mu] y [kappa] endógenas (Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859). Por consiguiente, los ratones muestran expresión reducida de IgM o [kappa] de ratón y en respuesta a la inmunización, y los transgenes de cadena pesada y ligera humanos experimentan cambio de clase y mutación somática para generar anticuerpos monoclonales IgG [kappa] humanos de alta afinidad (Lonberg et al., *supra*; Lonberg y Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93; Harding y Lonberg, 1995, Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546). La preparación de ratones HuMab se describe en detalle en Taylor et al., 1992, Nucleic Acids Research 20:6287-6295; Chen et al., 1993, International Immunology 5:647-656; Tuailon et al., 1994, J. Immunol. 152:2912-2920; Lonberg et al., 1994, Nature 368:856-859; Lonberg, 1994, Handbook of Exp. Pharmacology 113:49-101; Taylor et al., 1994, International Immunology 6:579-591; Lonberg y Huszar, 1995, Intern. Rev. Immunol. 13:65-93; Harding y Lonberg, 1995, Ann. N.Y. Acad. Sci. 764:536-546; Fishwild et al., 1996, Nature Biotechnology 14:845-851. Véase, además las Patentes de Estados Unidos núm. 5.545.806; núm. 5.569.825; núm. 5.625.126; núm. 5.633.425; núm. 5.789.650; núm. 5.877.397; núm. 5.661.016; núm. 5.814.318; núm. 5.874.299 y núm. 5.770.429; además de la Patente de Estados Unidos núm. 5.545.807; Publicaciones Internacionales núms. WO 93/1227; WO 92/22646; y WO 92/03918. Las tecnologías utilizadas para producir anticuerpos humanos en estos ratones transgénicos se describen también en el documento WO 98/24893, y Méndez et al., 1997, Nature Genetics 15:146-156. Por ejemplo, las cepas de ratones transgénicos HCo7 y HCo12 pueden usarse para generar anticuerpos anti-PAC1. Detalles adicionales respecto a la producción de anticuerpos humanos usando ratones transgénicos se proporcionan en los ejemplos posteriores.

Usando la tecnología de hibridomas, los mAbs humanos específicos del antígeno con la especificidad deseada pueden producirse y seleccionarse a partir de ratones transgénicos como los descritos anteriormente. Dichos anticuerpos pueden clonarse y expresarse usando un vector y célula huésped adecuados, o los anticuerpos pueden cosecharse a partir de células de hibridoma cultivadas.

Los anticuerpos completamente humanos pueden derivarse también de bibliotecas de visualización de fagos (como se describe en Hoogenboom et al., 1991, J. Mol. Biol. 227:381; y Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581). Las técnicas de visualización de fagos imitan la selección inmune a través de la visualización de repertorios de anticuerpos en la superficie de bacteriófagos filamentosos, y la posterior selección de fagos por su unión a un antígeno de elección. Una técnica tal se describe en la Publicación PCT núm. WO 99/10494, que describe el aislamiento de anticuerpos agonísticos funcionales y de alta afinidad para receptores MPL y msk usando dicha estrategia.

Anticuerpos biespecíficos o bifuncionales

Los anticuerpos que se describen también incluyen anticuerpos biespecíficos y bifuncionales que incluyen una o más CDR o una o más regiones variables como se describe anteriormente. Un anticuerpo biespecífico o bifuncional en algunos ejemplos es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos diferentes pares de cadena pesada/ligera y dos sitios de unión diferentes. Los anticuerpos biespecíficos pueden producirse mediante una variedad de métodos que incluyen, aunque no están limitados a, fusión de hibridomas o unión de fragmentos Fab'. Véase, p.ej., Songsivilai y Lachmann, 1990, Clin. Exp. Immunol. 79:315-321; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:1547-1553.

Diversas formas distintas

Algunos de los anticuerpos que se describen son formas variantes de los anticuerpos descritos anteriormente. Por ejemplo, algunos de los anticuerpos tienen una o más sustituciones de aminoácidos conservativas en una o más de las cadenas pesadas o ligeras, regiones variables o CDR enumeradas anteriormente.

Los aminoácidos que se dan de forma natural pueden dividirse en clases en base a las propiedades de la cadena lateral común:

1) hidrófobos: norleucina, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

2) hidrófilos neutros: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

5 3) ácidos: Asp, Glu;

4) básicos: His, Lys, Arg;

5) residuos que influyen en la orientación de la cadena: Gly, Pro; y

6) aromáticos: Trp, Tyr, Phe.

10 Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una de estas clases con otro miembro de la misma clase. Las sustituciones de aminoácidos conservativas pueden incluir residuos de aminoácidos que no se dan de forma natural, que se incorporan típicamente mediante síntesis peptídica química más que por síntesis en sistemas biológicos. Estos incluyen peptidomiméticos y otras formas al revés o invertidas de restos de aminoácido.

15 Las sustituciones no conservativas pueden implicar el intercambio de un miembro de una de las clases anteriores por un miembro de otra clase. Dichos residuos sustituidos pueden introducirse en regiones del anticuerpo que son homólogos con anticuerpos humanos, o en las regiones no homólogas de la molécula.

20 En la realización de dichos cambios, según ciertos aspectos, el índice hidropático de los aminoácidos puede considerarse. El perfil hidropático de una proteína se calcula asignando a cada aminoácido un valor numérico ("índice de hidropatía") y después promediando de forma repetitiva estos valores a lo largo de la cadena peptídica. A cada aminoácido se ha asignado un índice hidropático en base a su hidrofobicidad y características de carga. Son: isoleucina (+4,5); valina (+4,2); leucina (+3,8); fenilalanina (+2,8); cisteína/cistina (+2,5); metionina (+1,9); alanina (+1,8); glicina (-0,4); treonina (-0,7); serina (-0,8); triptófano (-0,9); tirosina (-1,3); prolina (-1,6); histidina (-3,2); glutamato (-3,5); glutamina (-3,5); aspartato (-3,5); asparagina (-3,5); lisina (-3,9); y arginina (-4,5).

25 La importancia del perfil hidropático en la atribución de función biológica interactiva en una proteína se entiende en la técnica (véase, p.ej., Kyte et al., 1982, J. Mol. Biol. 157:105-131). Se sabe que ciertos aminoácidos pueden sustituirse por otros aminoácidos que tienen un índice o valor hidropático similar y aún retienen una actividad biológica similar. En la realización de cambios en base al índice hidropático, en ciertos aspectos, la sustitución de aminoácidos cuyos índices hidropáticos están dentro de ± 2 se incluye. En algunos aspectos, aquellos que están dentro de ± 1 se incluyen, y en otros aspectos, aquellos dentro de $\pm 0,5$ se incluyen.

30 También se entiende en la técnica que la sustitución de aminoácidos parecidos puede hacerse de forma efectiva en base a la hidrofiliidad, particularmente donde la proteína o péptido biológicamente funcional así creado pretende usarse en aspectos inmunológicos, como en el presente caso. En ciertos aspectos, la mayor hidrofiliidad promedio local de una proteína, como se dirige por la hidrofiliidad de sus aminoácidos adyacentes, correlaciona con su inmunogenicidad y unión al antígeno o inmunogenicidad, es decir, con una propiedad biológica de la proteína.

35 Los siguientes valores de hidrofiliidad se han asignado a estos residuos de aminoácido: arginina (+3,0); lisina (+3,0); aspartato (+3,0 $\pm$ 1); glutamato (+3 $\pm$ 1); serina (+0,3); asparagina (+0,2); glutamina (+0,2); glicina (0); treonina (-0,4); prolina (-0,5 $\pm$ 1); alanina (-0,5); histidina (-0,5); cisteína (-1,0); metionina (-1,3); valina (-1,5); leucina (-1,8); isoleucina (-1,8); tirosina (-2,3); fenilalanina (-2,5) y triptófano (-3,4). En la realización de cambios en base a valores similares de hidrofiliidad, en ciertos aspectos, la sustitución de aminoácidos cuyos valores de hidrofiliidad están dentro de ± 2 se incluye, en otros aspectos, aquellos que están dentro de ± 1 se incluyen, y en aún otros aspectos, aquellos dentro de $\pm 0,5$ se incluyen. En algunos ejemplos, se pueden también identificar epítomos a partir de secuencias primarias de aminoácidos en base a la hidrofiliidad. Estas regiones se denominan también como "regiones de núcleo epitópico".

Las sustituciones de aminoácidos conservativas ejemplares se presentan en la Tabla 6.

45 Tabla 6: Sustituciones de aminoácidos conservativas

Residuo original	Sustituciones ejemplares
Ala	Ser
Arg	Lys
Asn	Gln, His
Asp	Glu
Cys	Ser
Gln	Asn
Glu	Asp

Residuo original	Sustituciones ejemplares
Gly	Pro
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val
Leu	Ile, Val
Lys	Arg, Gln, Glu
Met	Leu, Ile
Phe	Met, Leu, Tyr
Ser	Thr
Thr	Ser
Trp	Tyr
Tyr	Trp, Phe
Val	Ile, Leu

Un experto será capaz de determinar variantes adecuadas de polipéptidos como se presenta en la presente memoria usando técnicas bien conocidas. Un experto en la técnica puede identificar áreas adecuadas de la molécula que pueden cambiarse sin destruir la actividad mediante direccionamiento a regiones que no se cree que sean importantes para la actividad. Los expertos además serán capaces de identificar residuos y partes de las moléculas que se conservan entre polipéptidos similares. En aspectos adicionales, incluso áreas que pueden ser importantes para la actividad biológica o para la estructura pueden someterse a sustituciones de aminoácidos conservativas sin destruir la actividad biológica o sin afectar de forma adversa a la estructura polipeptídica.

Adicionalmente, un experto en la técnica puede revisar los estudios de estructura-función que identifican los residuos en polipéptidos similares que son importantes para la actividad o estructura. En vista de dicha comparación, se puede predecir la importancia de los residuos de aminoácidos en una proteína que corresponde a residuos de aminoácido importantes para la actividad o estructura en proteínas similares. Un experto en la técnica puede optar por sustituciones de aminoácidos químicamente similares para dichos residuos de aminoácido importantes predichos.

Un experto en la técnica puede también analizar la estructura 3-dimensional y la secuencia de aminoácidos en relación con esa estructura en polipéptidos similares. En vista de dicha información, un experto en la técnica puede predecir el alineamiento de residuos de aminoácido de un anticuerpo con respecto a su estructura tridimensional. Un experto en la técnica puede elegir no realizar cambios radicales a residuos de aminoácido predichos para estar en la superficie de la proteína, ya que dichos residuos pueden estar implicados en importantes interacciones con otras moléculas. Además, un experto en la técnica puede generar variantes de prueba que contienen una única sustitución de aminoácido en cada residuo de aminoácido deseado. Estas variantes pueden cribarse entonces usando ensayos para PAC1 que neutraliza la actividad, (véanse los ejemplos posteriores) proporcionando por consiguiente información respecto a que aminoácidos pueden cambiarse y cuales no deben cambiarse. En otras palabras, en base a la información reunida a partir de dichos experimentos rutinarios, un experto en la técnica puede determinar fácilmente las posiciones de aminoácidos donde más sustituciones deberían evitarse o bien solas o en combinación con otras mutaciones.

Un número de publicaciones científicas se han dedicado a la predicción de la estructura secundaria. Véase, Moul, 1996, Curr. Op. in Biotech. 7:422-427; Chou et al., 1974, Biochem. 13:222-245; Chou et al., 1974, Biochemistry 113:211-222; Chou et al., 1978, Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol. 47:45-148; Chou et al., 1979, Ann. Rev. Biochem. 47:251-276; y Chou et al., 1979, Biophys. J. 26:367-384. Además, están disponibles actualmente programas informáticos para ayudar con la predicción de la estructura secundaria. Un método para predecir la estructura secundaria se basa en el modelado por homología. Por ejemplo, dos polipéptidos o proteínas que tienen una identidad de secuencia de más de 30%, o similitud mayor que 40% pueden tener topologías estructurales similares. El reciente crecimiento de la base de datos estructural de proteínas (PDB) ha proporcionado una capacidad de predicción mejorada de la estructura secundaria, que incluye el número potencial de pliegues en una estructura de polipéptido o proteína. Véase, Holm et al., 1999, Nucl. Acid. Res. 27:244-247. Se ha sugerido (Brenner et al., 1997, Curr. Op. Struct. Biol. 7:369-376) que hay un número limitado de pliegues en un polipéptido o proteína dada y que una vez que se han resuelto un número crítico de estructuras, la predicción estructural se volverá dramáticamente más exacta.

Los métodos adicionales de predicción de la estructura secundaria incluyen "enhebrado" (Jones, 1997, Curr. Opin. Struct. Biol. 7:377-387; Sippl et al., 1996, Structure 4:15-19), "análisis de perfil" (Bowie et al., 1991, Science 253:164-170; Gribskov et al., 1990, Meth. Enzym. 183:146-159; Gribskov et al., 1987, Proc. Nat. Acad. Sci. 84:4355-4358), y "unión evolutiva" (Véase, Holm, 1999, *supra*; y Brenner, 1997, *supra*).

Pueden hacerse sustituciones de aminoácidos que: (1) reducen la susceptibilidad a la proteólisis, (2) reducen la susceptibilidad a la oxidación, (3) alteran la afinidad de unión para formar complejos de proteína, (4) alteran las afinidades de unión al ligando o antígeno, y/o (4) confieren o modifican otras propiedades fisicoquímicas o funcionales en dichos polipéptidos. Por ejemplo, pueden hacerse sustituciones de aminoácido sencillas o múltiples

(en ciertos aspectos, sustituciones de aminoácidos conservativas) en la secuencia que se da de forma natural. Pueden hacerse sustituciones en esa parte del anticuerpo que queda fuera del (de los) dominio(s) que forma(n) contactos intermoleculares). En dichos aspectos, pueden usarse sustituciones de aminoácidos conservativas que no cambian sustancialmente las características estructurales de la secuencia parental (p.ej., uno o más aminoácidos de sustitución que no interrumpen la estructura secundaria que caracteriza al anticuerpo parental o nativo). Ejemplos de estructuras secundarias y terciarias de polipéptido reconocidas por la técnica se describen en *Proteins, Structures and Molecular Principles* (Creighton, Ed.), 1984, W.H. Nueva York: Freeman and Company; *Introduction to Protein Structure* (Branden y Tooze, eds.), 1991, Nueva York: Garland Publishing; y Thornton et al., 1991, *Nature* 354:105.

Las variantes de anticuerpo preferidas adicionales incluyen variantes de cisteína en las que uno o más residuos de cisteína en la secuencia de aminoácidos parental o nativa se eliminan de o se sustituyen con otro aminoácido (p.ej., serina). Las variantes de cisteína son útiles, entre otras cuando los anticuerpos deben replegarse en una conformación biológicamente activa. Las variantes de cisteína pueden tener menos residuos de cisteína que el anticuerpo nativo, y típicamente tiene un número par para minimizar las interacciones que resultan de cisteína desapareadas.

Las cadenas pesada y ligera, dominios de regiones variables y CDR que se describen pueden usarse para preparar polipéptidos que contienen una región de unión al antígeno que puede unirse específicamente a PAC1. Por ejemplo, una o más de las CDR enumeradas en las Tablas 4A y 4B pueden incorporarse en una molécula (p.ej., un polipéptido) de forma covalente o no covalente para generar una inmunoadhesión. Una inmunoadhesión puede incorporar la(s) CDR(s) como parte de una cadena polipeptídica mayor, puede unir de forma covalente la(s) CDR(s) a otra cadena polipeptídica, o puede incorporar la(s) CDR(s) de forma no covalente. La(s) CDR(s) permite(n) que la inmunoadhesión se una específicamente a un antígeno particular de interés (p.ej., PAC1 o epítipo del mismo).

Los miméticos (p.ej., "miméticos peptídicos" o "peptidomiméticos") basados en los dominios de la región variable y las CDR que se describen en la presente memoria también se describen. Estos análogos pueden ser péptidos, no péptidos o combinaciones de regiones peptídicas y no peptídicas. Fauchere, 1986, *Adv. Drug Res.* 15:29; Veber y Freidinger, 1985, *TINS* p. 392; y Evans et al., 1987, *J. Med. Chem.* 30:1229. Los miméticos peptídicos que son estructuralmente similares a los péptidos terapéuticamente útiles pueden usarse para producir un efecto terapéutico o profiláctico similar. Dichos compuestos se desarrollan a menudo con la ayuda de modelado molecular computerizado. Generalmente, los peptidomiméticos son proteínas que son estructuralmente similares a un anticuerpo que presenta una actividad biológica deseada, tal como aquí la capacidad de unirse específicamente a PAC1, pero tienen una o más uniones peptídicas sustituidas opcionalmente mediante una unión seleccionada de: -CH₂NH-, -CH₂S-, -CH₂-CH₂-, -CH-CH- (cis y trans), -COCH₂-, -CH(OH)CH₂-, y -CH₂SO-, por métodos bien conocidos en la técnica. La sustitución sistemática de uno o más aminoácidos de una secuencia de consenso con un D-aminoácido del mismo tipo (p.ej., D-lisina en lugar de L-lisina) puede usarse en ciertos aspectos para generar más proteínas estables. Además, pueden generarse péptidos impedidos que comprenden una secuencia de consenso o una variación de secuencia de consenso sustancialmente idéntica por métodos conocidos en la técnica (Rizo y Gierasch, 1992, *Ann. Rev. Biochem.* 61:387), por ejemplo, añadiendo residuos de cisteína internos capaces de formar puentes disulfuro intramoleculares que ciclan el péptido.

Derivados de los anticuerpos que se describen en la presente memoria se describen también. Los anticuerpos derivados pueden comprender cualquier molécula o sustancia que de una propiedad deseada al anticuerpo o fragmento, tal como vida media aumentada en un uso particular. El anticuerpo derivado puede comprender, por ejemplo, un resto detectable (o de marcaje) (p.ej., una molécula radioactiva, colorimétrica, antigénica o enzimática, una perla detectable (tal como una perla magnética o electrodensa (p.ej., oro)), o una molécula que se une a otra molécula (p.ej. biotina o estreptavidina)), un resto terapéutico o diagnóstico (p.ej., un resto radioactivo, citotóxico o farmacéuticamente activo), o una molécula que aumenta la idoneidad del anticuerpo para un uso particular (p.ej., administración a un sujeto, tal como un sujeto humano, u otros usos *in vivo* o *in vitro*). Ejemplos de moléculas que pueden usarse para derivar un anticuerpo incluyen albúmina (p.ej., albúmina de suero humano) y polietilenglicol (PEG). Pueden prepararse derivados de anticuerpos unidos a albúmina y PEGilados usando técnicas bien conocidas en la técnica. Ciertos anticuerpos incluyen un polipéptido monocatenario pegilado como se describe en la presente memoria. En una realización, el anticuerpo se conjuga o se une de otra forma a transtiretina (TTR) o una variante de TTR. La TTR o variante de TTR puede modificarse químicamente con, por ejemplo, un compuesto químico seleccionado del grupo que consiste en dextrano, poli(n-vinilpirrolidona), polietilenglicoles, homopolímeros de propilenglicol, copolímeros de poli(óxido de propileno)/óxido de etileno, polioles polioxiethylados y poli(alcoholes de vinilo).

Otros derivados incluyen conjugados covalentes o agregativos de proteínas de unión a PAC1 con otras proteínas o polipéptidos, tal como mediante la expresión de proteínas de fusión recombinantes que comprenden polipéptidos heterólogos fusionados al extremo N o extremo C de una proteína de unión a PAC1. Por ejemplo, el péptido conjugado puede ser un polipéptido de señal heterólogo (o líder), p.ej., el líder de factor alfa de la levadura, o un péptido tal como una etiqueta de epítipo. Las proteínas de fusión que contienen anticuerpo PAC1 pueden comprender péptidos añadidos para facilitar la purificación o identificación de la proteína de unión a PAC1 (p.ej., poli-His). Una proteína de unión a PAC1 puede también unirse al péptido FLAG como se describe en Hopp et al., 1988, *Bio/Technology* 6:1204; y la Patente de Estados Unidos núm. 5.011.912. El péptido FLAG es altamente antigénico y proporciona un epítipo unido de forma reversible por un anticuerpo monoclonal específico (mAb), que permite el

ensayo rápido y la purificación fácil de la proteína recombinante expresada. Los reactivos útiles para preparar las proteínas de fusión en que el péptido FLAG se fusiona a un polipéptido dado están comercialmente disponibles (Sigma, St. Louis, MO).

5 Los oligómeros que contienen una o más proteínas de unión a PAC1 pueden emplearse como antagonistas de PAC1. Los oligómeros pueden estar en forma de dímeros, trímeros u oligómeros superiores, unidos de forma covalente o unidos de forma no covalente. Los oligómeros que comprenden dos o más proteínas de unión a PAC1 se contemplan para el uso, siendo un ejemplo un homodímero. Otros oligómeros incluyen heterodímeros, homotrímeros, heterotrímeros, homotetrámeros, heterotetrámeros, etc.

10 Un aspecto está dirigido a oligómeros que comprenden múltiples polipéptidos de unión a PAC1 unidos por medio de interacciones covalentes o no covalentes entre restos peptídicos fusionados con las proteínas de unión a PAC1. Dichos péptidos pueden ser conectores peptídicos (espaciadores), o péptidos que tienen la propiedad de promover la oligomerización. Las cremalleras de leucina y ciertos polipéptidos derivados de anticuerpos están entre los péptidos que pueden promover la oligomerización de proteínas de unión a PAC1 unidos a ellos, como se describe en más detalle a continuación.

15 En aspectos particulares, los oligómeros comprenden de dos a cuatro proteínas de unión a PAC1. Los restos de proteína de unión a PAC1 del oligómero pueden estar en cualquiera de las formas descritas anteriormente, p.ej., variantes o fragmentos. Preferiblemente, los oligómeros comprenden proteínas de unión a PAC1 que tienen actividad de unión a PAC1.

20 En un aspecto, un oligómero se prepara usando polipéptidos derivados de inmunoglobulinas. La preparación de proteínas de fusión que comprenden ciertos polipéptidos heterólogos fusionados a diversas partes de polipéptidos derivados de anticuerpo (incluyendo el dominio Fc) se han descrito, p.ej., por Ashkenazi et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:10535; Byrn et al., 1990, Nature 344:677; y Hollenbaugh et al., 1992 "Construction of Immunoglobulin Fusion Proteins", en Current Protocols in Immunology, Supl. 4, páginas 10.19.1-10.19.11.

25 Un aspecto está dirigido a un dímero que comprende dos proteínas de fusión creadas fusionando una proteína de unión a PAC1 a la región Fc de un anticuerpo. El dímero puede hacerse, por ejemplo, insertando un gen de fusión que codifica la proteína de fusión en un vector de expresión apropiado, expresando la fusión del gen en células huésped transformadas con el vector de expresión recombinante, y permitiendo a la proteína de fusión expresada montar moléculas de anticuerpo parecidas, mientras los enlaces disulfuro entre cadenas se forman entre los restos de Fc para proporcionar el dímero.

30 El término "polipéptido Fc" como se usa en la presente memoria incluye formas nativa y de muteína de polipéptidos derivados de la región Fc de un anticuerpo. Las formas truncadas de dichos polipéptidos que contienen la región bisagra que promueve la dimerización también se incluyen. Las proteínas de fusión que comprenden restos Fc (y oligómeros formados de los mismos) ofrecen la ventaja de purificación fácil por cromatografía de afinidad sobre columnas de proteína A o proteína G.

35 Un polipéptido Fc adecuado, descrito en la solicitud PCT WO 93/10151 y las Patentes de Estados Unidos núm. 5.426.048 y núm. 5.262.522, es un polipéptido monocatenario que se extiende desde la región bisagra N-terminal al extremo C nativo de la región Fc de un anticuerpo IgG1 humano. Otro polipéptido Fc útil es la muteína Fc descrita en la Patente de Estados Unidos núm. 5.457.035, y en Baum et al., 1994, EMBO J. 13:3992-4001. La secuencia de aminoácidos de esta muteína es idéntica a la de la secuencia Fc nativa presentada en el documento WO 93/10151, excepto que el aminoácido 19 se ha cambiado de Leu a Ala, el aminoácido 20 se ha cambiado de Leu a Glu, y aminoácido 22 se ha cambiado de Gly a Ala. La muteína muestra la afinidad reducida por los receptores Fc.

40 En otros aspectos, la parte variable de las cadenas pesada y/o ligera de una proteína de unión a PAC1 tal como se describe en la presente memoria puede sustituirse por la parte variable de una cadena pesada y/o ligera de anticuerpo.

45 De forma alternativa, el oligómero es una proteína de fusión que comprende múltiples proteínas de unión a PAC1, con o sin conectores peptídicos (péptidos espaciadores). Entre los conectores peptídicos adecuados están los descritos en las Patentes de Estados Unidos núm. 4.751.180 y núm. 4.935.233.

Otro método para preparar derivados de proteína de unión a PAC1 oligoméricos implica el uso de una cremallera de leucina. Los dominios de cremallera de leucina son péptidos que promueven la oligomerización de las proteínas en que se encuentran. Las cremalleras de leucina se identificaron originalmente en varias proteínas de unión a ADN (Landschulz et al., 1988, Science 240:1759), y se han encontrado desde entonces en una variedad de diferentes proteínas. Entre las cremalleras de leucina conocidas están los péptidos que se dan de forma natural y derivados de los mismos que dimerizan o trimerizan. Los ejemplos de dominios de cremallera de leucina adecuados para producir proteínas oligoméricas solubles se describen en la solicitud PCT WO 94/10308, y la cremallera de leucina derivada de la proteína D tensioactiva pulmonar (SPD) descrita en Hoppe et al., 1994, FEBS Letters 344:191. El uso de una cremallera de leucina modificada que permite la trimerización estable de una proteína heteróloga fusionada a ella se describe en Fanslow et al., 1994, Semin. Immunol. 6:267-278. En una estrategia, las proteínas de fusión recombinantes que comprenden un fragmento de proteína de unión a PAC1 o derivado fusionado a un péptido de

cremallera de leucina se expresan en células huésped adecuadas, y los fragmentos de proteína de unión a PAC1 oligoméricos solubles o derivados que forman se recuperan del sobrenadante del cultivo.

En ciertos aspectos, el anticuerpo tiene una K_D (afinidad de unión de equilibrio) de menos de 1 pM, 10 pM, 100 pM, 1 nM, 2 nM, 5 nM, 10 nM, 25 nM o 50 nM.

- 5 Otro aspecto proporciona un anticuerpo que tiene una vida media de al menos un día *in vitro* o *in vivo* (p.ej., cuando se administra a un sujeto humano). En un aspecto, el anticuerpo tiene una vida media de al menos tres días. En otro aspecto, el anticuerpo o parte del mismo tiene una vida media de cuatro días o más. En otro aspecto, el anticuerpo o parte del mismo tiene una vida media de ocho días o más. En otro aspecto, el anticuerpo o parte de unión al antígeno del mismo se deriva o modifica de manera que tiene una vida media mayor cuando se compara con el anticuerpo no derivado o no modificado. En otro aspecto, el anticuerpo contiene mutaciones puntuales para aumentar la vida media en suero, tal como se describe en el documento WO 00/09560, publicado el 24 de febrero de 2000.

Glucosilación

- 15 El anticuerpo puede tener un patrón de glucosilación que es diferente o está alterado del encontrado en la especie nativa. Como se conoce en la técnica, los patrones de glucosilación pueden depender tanto de la secuencia de la proteína (p.ej., la presencia o ausencia de residuos de aminoácido de glucosilación particulares, tratados a continuación), como de la célula huésped u organismo en que se produce la proteína. Los sistemas de expresión particulares se tratan a continuación.

- 20 La glucosilación de polipéptidos es típicamente o unida a N o unida a O. Unida a N se refiere a la unión del resto carbohidrato a la cadena lateral de un residuo de asparagina. Las secuencias tri-péptido asparagina-X-serina y asparagina-X-treonina, donde X es cualquier aminoácido excepto prolina, son las secuencias de reconocimiento para la unión enzimática del resto carbohidrato a la cadena lateral de asparagina. Por consiguiente, la presencia de cualquiera de estas secuencias tri-péptido en un polipéptido crea un sitio potencial de glucosilación. La glucosilación unida a O se refiere a la unión de uno de los azúcares N-acetilgalactosamina, galactosa o xilosa, a un hidroxiaminoácido, lo más normalmente serina o treonina, aunque 5-hidroxiprolina o 5-hidroxilisina pueden usarse también.

- La adición de los sitios de glucosilación al anticuerpo se consigue convenientemente alterando la secuencia de aminoácidos de manera que contenga una o más de las secuencias tri-péptido descritas anteriormente (para los sitios de glucosilación unidos a N). La alteración puede hacerse también mediante la adición de, o sustitución por, uno o más residuos de serina o treonina a la secuencia de partida (para los sitios de glucosilación unidos a O). Por comodidad, la secuencia de aminoácidos del anticuerpo puede alterarse a través de cambios al nivel de ADN, particularmente mutando el ADN que codifica el polipéptido diana en bases preseleccionadas de manera que se generen esos codones que se traducirán en los aminoácidos deseados.

- 35 Otro medio para aumentar el número de restos carbohidrato en el anticuerpo es mediante acoplamiento químico o enzimático de glucósidos a la proteína. Estos procedimientos son ventajosos en que no necesitan la producción de la proteína en una célula huésped que tiene capacidades de glucosilación para la glucosilación unida a N y O. Dependiendo del modo de acoplamiento usado, el (los) azúcar(es) puede(n) unirse a (a) arginina e histidina, (b) grupos carboxilo libres, (c) grupos sulfhidrilo libres tales como los de cisteína, (d) grupos hidroxilo libres tales como los de serina, treonina o hidroxiprolina, (e) residuos aromáticos tales como los de fenilalanina, tirosina o triptófano, o (f) el grupo amida de glutamina. Estos métodos se describen en el documento WO 87/05330 publicado el 11 de septiembre de 1987, y en Aplin y Wriston, 1981, CRC Crit. Rev. Biochem., págs. 259-306.

- La eliminación de restos carbohidrato presentes en el anticuerpo de partida puede conseguirse químicamente o enzimáticamente. La desglucosilación química necesita la exposición de la proteína al compuesto ácido trifluorometanosulfónico, o un compuesto equivalente. Este tratamiento da por resultado la escisión de la mayoría o todos los azúcares excepto el azúcar de unión (N-acetilglucosamina o N-acetilgalactosamina), mientras que deja el polipéptido intacto. La desglucosilación química se describe por Hakimuddin et al., 1987, Arch. Biochem. Biophys. 259:52 y por Edge et al., 1981, Anal. Biochem. 118:131. La escisión enzimática de restos carbohidrato en polipéptidos pueden conseguirse mediante el uso de una variedad de endo- y exo-glucosidasas como se describe por Thotakura et al., 1987, Meth. Enzymol. 138:350. La glucosilación en sitios potenciales de glucosilación puede evitarse mediante el uso del compuesto tunicamicina como se describe por Duskin et al., 1982, J. Biol. Chem. 257:3105. La tunicamicina bloquea la formación de uniones proteína-N-glucósido.

- Por tanto, los aspectos incluyen variantes de glucosilación de los anticuerpos en los que el número y/o tipo de sitio(s) de glucosilación se ha alterado en comparación con las secuencias de aminoácidos del polipéptido parental. En ciertos aspectos, los variantes de proteína de anticuerpo comprenden un mayor o menor número de sitios de glucosilación unidos a N que el anticuerpo nativo. Un sitio de glucosilación unido a N se caracteriza por la secuencia: 55 Asn-X-Ser o Asn-X-Thr, en la que el residuo de aminoácido designado como X puede ser cualquier residuo de aminoácido excepto prolina. La sustitución de residuos de aminoácido para crear esta secuencia proporciona un nuevo sitio potencial para la adición de una cadena de carbohidrato unida a N. De forma alternativa, las

sustituciones que eliminan o alteran esta secuencia evitarán la adición de una cadena de carbohidrato unida a N presente en el polipéptido nativo. Por ejemplo, la glucosilación puede reducirse mediante la supresión de una Asn o sustituyendo la Asn con un aminoácido diferente. En otros aspectos, se crean uno o más nuevos sitios unidos a N. Los anticuerpos tienen típicamente un sitio de glucosilación unido a N en la región Fc.

5 Se sabe que la IgG1 humana tiene un sitio de glucosilación en N297 (sistema de numeración UE) y la glucosilación contribuye a la función efectora de los anticuerpos IgG1. Los grupos han mutado N297 en un esfuerzo por fabricar anticuerpos aglucosilados. Las mutaciones tienen los focos en la sustitución de N297 con aminoácidos que se parecen a la asparagina en la naturaleza fisicoquímica tal como la glutamina (N297Q) o con alanina (N297A) que imita las asparaginas sin grupos polares.

10 Como se usa en la presente memoria, “anticuerpo aglucosilado” o “fc aglucosilado” se refiere al estado de glucosilación del residuo en posición 297 del Fc. Un anticuerpo u otra molécula puede contener glucosilación en una o más posiciones distintas pero puede considerarse aún un anticuerpo aglucosilado o proteína de fusión de Fc aglucosilado.

15 En un esfuerzo de fabricar moléculas Fc de IgG1 no funcional efectoras, se descubrió que la mutación del aminoácido N297 de IgG1 humana a glicina, es decir, N297G, proporciona propiedades de eficiencia de purificación y biofísicas superiores sobre otras sustituciones de aminoácidos en ese residuo. Se descubrió además que los anticuerpos antiPAC1 en una estructura IgG1 aglucosilada evitaban que el gamma receptor de Fc indujera la supresión de plaquetas como se evaluó usando un ensayo de fagocitosis (véase el ejemplo 5). Por consiguiente, en realizaciones preferidas, los anticuerpos anti-PAC1 comprenden anticuerpos con un sufijo “B” o “C”, designando
20 variantes aglucosiladas de IgG1. En ciertas realizaciones, un anticuerpo comprende el Fc que tiene una sustitución N297G.

Un Fc que comprende un Fc de IgG1 humana que tiene la mutación N297G puede comprender más inserciones, supresiones y sustituciones. En ciertas realizaciones el Fc de IgG1 humana comprende la sustitución N297G y es al menos 90% idéntica, al menos 91% idéntica, al menos 92% idéntica, al menos 93% idéntica, al menos 94% idéntica,
25 al menos 95% idéntica, al menos 96% idéntica, al menos 97% idéntica, al menos 98% idéntica, o al menos 99% idéntica a una o más secuencias de aminoácidos presentadas en la Tabla 2B (secuencias de aminoácidos de la cadena pesada de Ab anti-hPAC1 ejemplares).

Unas moléculas que contienen Fc de IgG1 glucosiladas pueden ser menos estables que las moléculas que contienen Fc de IgG1 glucosiladas. La región Fc puede por consiguiente diseñarse adicionalmente para aumentar la
30 estabilidad de la molécula aglucosilada. En algunos aspectos, uno o más aminoácidos se sustituyen a cisteína para así formar enlaces disulfuro en el estado dimérico. Los residuos que corresponden a V259, A287, R292, V302, L306, V323 o I332 de una secuencia de la cadena pesada de aminoácidos de IgG1 pueden por consiguiente sustituirse con cisteína. En aspectos preferidos, pares específicos de residuos son una sustitución de manera que forman preferentemente un enlace disulfuro el uno con el otro, limitando por consiguiente o evitando el intercambio del
35 enlace disulfuro. Los pares preferidos incluyen, aunque no están limitados a, A287C y L306C, V259C y L306C, R292C y V302C, y V323C e I332C.

Se ejemplifican específicamente en la presente memoria cadenas pesadas que contienen Fc de IgG1 aglucosiladas (N297G) en las que uno o ambos residuos R292 y V302 están sustituidos con cisteína. Los anticuerpos de IgG1
40 aglucosilados (N297G) con un sufijo “C” contienen sustituciones tanto R292C como V302C en sus cadenas pesadas.

Marcas y grupos efectores

En algunas realizaciones la unión al antígeno comprende una o más marcas. El término “grupo de marcaje” o “marca” significa cualquier marca detectable. Ejemplos de grupos de marcaje adecuados incluyen, aunque no están limitados a, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (p.ej., ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I), grupos
45 fluorescentes (p.ej., FITC, rodamina, fósforos con base de lantánidos), grupos enzimáticos (p.ej., peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), grupos quimioluminiscentes, grupos biotínico, o epítopos de polipéptido predeterminados reconocidos por un indicador secundario (p.ej., secuencias de pares de cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metal, marcas de epítopo). En algunas realizaciones, el grupo de marcaje está acoplado con el anticuerpo por medio de brazos espaciadores de
50 diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial. Varios métodos para proteínas de marcaje se conocen en la técnica y pueden usarse mientras se vea que ajustan.

El término “grupo efector” significa cualquier grupo acoplado a un anticuerpo que actúa como un agente citotóxico. Ejemplos de grupos efectores adecuados son radioisótopos o radionúclidos (p.ej., ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S , ^{90}Y , ^{99}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{131}I). Otros grupos adecuados incluyen toxinas, grupos terapéuticos o grupos quimioterapéuticos. Ejemplos de
55 grupos adecuados incluyen calicheamicina, auristatinas, geldanamicina y maitansina. En algunas realizaciones, el grupo efector se acopla al anticuerpo por medio de brazos espaciadores de diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial.

En general, las marcas están en una variedad de clases, dependiendo del ensayo en que se van a detectar: a) marcas isotópicas, que pueden ser isótopos radioactivos o pesados; b) marcas magnéticas (p.ej., partículas magnéticas); c) restos activos redox; d) tintes ópticos; grupos enzimáticos (p.ej., peroxidasa de rábano picante, β -galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina); e) grupos biotinilados; y f) epítomos de polipéptido predeterminados reconocidos por un indicador secundario (p.ej., secuencias de pares de cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metal, marcas de epítomo, etc.). En algunas realizaciones, el grupo de marcaje se acopla al anticuerpo por medio de brazos espaciadores de diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial. Varios métodos para marcar proteínas se conocen en la técnica.

Marcas específicas incluyen tintes ópticos, que incluyen, aunque no están limitados a, cromóforos, fósforos y fluoróforos, siendo los últimos específicos en muchos ejemplos. Los fluoróforos pueden ser o flúores de “molécula pequeña” o flúores proteínicos.

Por “marca fluorescente” se entiende cualquier molécula que pueda detectarse por medio de sus propiedades fluorescentes inherentes. Marcas fluorescentes adecuadas incluyen, aunque no están limitadas a, fluoresceína, rodamina, tetrametilrodamina, eosina, eritrosina, cumarina, metil-cumarinas, pireno, verde malacina, estilbeno, amarillo lucifer, azulJ cascada, rojo Texas, IAEDANS, EDANS, BODIPY FL, LC Rojo 640, Cy5, Cy5.5, LC Rojo 705, verde Oregón, los tintes de flúor Alexa (Alexa Flúor 350, Alexa Flúor 430, Alexa Flúor 488, Alexa Flúor 546, Alexa Flúor 568, Alexa Flúor 594, Alexa Flúor 633, Alexa Flúor 647, Alexa Flúor 660, Alexa Flúor 680), Azul Cascada, Amarillo Cascada y R-ficoeritrina (PE) (Molecular Probes, Eugene, OR), FITC, rodamina, y rojo Texas (Pierce, Rockford, IL), Cy5, Cy5.5, Cy7 (Amersham Life Science, Pittsburgh, PA). Tintes ópticos adecuados, que incluyen fluoróforos, se describen en Molecular Probes Handbook de Richard P. Haugland.

Las marcas fluorescentes proteínicas adecuadas también incluyen, aunque no están limitadas a, proteína fluorescente verde, que incluye una especie de Renilla, Ptilosarcus o Aequorea de GFP (Chalfie et al., 1994, Science 263:802-805); EGFP (Clontech Labs., Inc., Número de Acceso a Genbank U55762), proteína fluorescente azul (BFP, Quantum Biotechnologies, Inc., Quebec, Canadá; Stauber, 1998, Biotechniques 24:462-471; Heim et al., 1996, Curr. Biol. 6:178-182), proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP, Clontech Labs., Inc.), luciferasa (Ichiki et al., 1993, J. Immunol. 150:5408-5417), β -galactosidasa (Nolan et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:2603-2607) y Renilla (documentos WO92/15673, WO95/07463, WO98/14605, WO98/26277, WO99/49019, Patentes de Estados Unidos núm. 5292658, núm. 5418155, núm. 5683888, núm. 5741668, núm. 5777079, núm. 5804387, núm. 5874304, núm. 5876995, núm. 5925558).

Ácidos nucleicos

Un aspecto adicional proporciona ácidos nucleicos que hibridan con otros ácidos nucleicos (p.ej., ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos enumerada en las Tablas 1A y 1B bajo condiciones de hibridación particulares. Los métodos para hibridar ácidos nucleicos se conocen bien en la técnica. Véase, p.ej., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6. Como se define en la presente memoria, una condición de hibridación moderadamente estricta usa una disolución de prelavado que contiene 5x de cloruro sódico/citrato sódico (SSC), SDS al 0,5%, EDTA 1,0 mM (pH 8,0), tampón de hibridación de aproximadamente 50% de formamida, 6x de SSC, y una temperatura de hibridación de 55°C (u otras disoluciones de hibridación similares, tal como la que contiene aproximadamente 50% de formamida, con una temperatura de hibridación de 42°C), y condiciones de lavado de 60°C, en 0,5x de SSC, SDS al 0,1%. Una condición de hibridación estricta hibrida en 6x de SSC a 45°C, seguido por uno o más lavados en 0,1x de SSC, SDS al 0,2% a 68°C. Además, un experto en la técnica puede manipular las condiciones de hibridación y/o lavado para aumentar o disminuir la severidad de hibridación de manera que los ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que son al menos 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 98% o 99% idénticos los unos a los otros permanecen típicamente hibridados los unos a los otros.

Los parámetros básicos que afectan a la elección de las condiciones de hibridación y guía para elaborar condiciones adecuadas se presentan, por ejemplo, por Sambrook, Fritsch, y Maniatis (2001, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., *supra*; y Current Protocols in Molecular Biology, 1995, Ausubel et al., eds., John Wiley & Sons, Inc., secciones 2.10 y 6.3-6.4), y pueden determinarse fácilmente por los que tienen experiencia en la técnica en base a, p.ej., la longitud y/o composición de bases del ácido nucleico.

Pueden introducirse cambios por mutación en un ácido nucleico, llevando así a cambios en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido (p.ej., un anticuerpo o derivado de anticuerpo) que se codifica. Las mutaciones pueden introducirse usando cualquier técnica conocida en la técnica. En un aspecto, uno o más residuos de aminoácido particulares se cambian usando, por ejemplo, un protocolo de mutagénesis dirigida al sitio. En otro aspecto, uno o más residuos seleccionados aleatoriamente se cambia usando, por ejemplo, un protocolo de mutagénesis aleatoria. Independientemente de cómo se haga, un polipéptido mutante puede expresarse y cribarse por una propiedad deseada.

Las mutaciones pueden introducirse en un ácido nucleico sin alterar significativamente la actividad biológica de un polipéptido que codifica. Por ejemplo, se pueden hacer sustituciones de nucleótidos que llevan a sustituciones de

aminoácidos en residuos de aminoácido no esenciales. De forma alternativa, una o más mutaciones pueden introducirse en un ácido nucleico que cambia de forma selectiva la actividad biológica de un polipéptido que codifica. Por ejemplo, la mutación puede cambiar de forma cuantitativa o cualitativa la actividad biológica. Ejemplos de cambios cuantitativos incluyen aumentar, reducir o eliminar la actividad. Ejemplos de cambios cualitativos incluyen

5 cambiar la especificidad al antígeno de un anticuerpo. En un aspecto, un ácido nucleico que codifica cualquier anticuerpo descrito en la presente memoria puede mutarse para alterar la secuencia de aminoácidos usando técnicas de biología molecular que están bien establecidas en la técnica.

Otro aspecto proporciona moléculas de ácido nucleico que son adecuadas para usar como cebadores o sondas de hibridación para la detección de secuencias de ácido nucleico. Una molécula de ácido nucleico puede comprender

10 solo una parte de una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido de longitud completa, por ejemplo, un fragmento que puede usarse como una sonda o cebador o un fragmento que codifica una parte activa (p.ej., una parte de unión a PAC1) de un polipéptido.

Las sondas basadas en la secuencia de un ácido nucleico pueden usarse para detectar el ácido nucleico o ácidos nucleicos similares, por ejemplo, transcritos que codifican un polipéptido. La sonda puede comprender un grupo de marcaje, p.ej., un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima, o un co-factor enzimático. Dichas sondas

15 pueden usarse para identificar una célula que expresa el polipéptido.

Otro aspecto proporciona vectores que comprenden un ácido nucleico que codifica un polipéptido o una parte del mismo (p.ej., un fragmento que contiene una o más CDR o uno o más dominios de región variable). Ejemplos de vectores incluyen, aunque no están limitados a, plásmidos, vectores víricos, vectores y vectores de expresión de mamífero no episomales, por ejemplo, vectores de expresión recombinantes. Los vectores de expresión recombinantes pueden comprender un ácido nucleico en una forma adecuada para la expresión del ácido nucleico en una célula huésped. Los vectores de expresión recombinantes incluyen una o más secuencias reguladoras, seleccionadas en base a las células huésped a usar para la expresión, que está unida de forma operable a la secuencia de ácido nucleico a expresar. Las secuencias reguladoras incluyen aquellas que dirigen la expresión

20 constitutiva de una secuencia de nucleótidos en muchos tipos de células huésped (p.ej., potenciador del gen temprano de SV40, promotor del virus de sarcoma de Rous y promotor de citomegalovirus), aquellas que dirigen la expresión de la secuencia de nucleótidos solo en ciertas células huésped (p.ej., secuencias reguladoras específicas del tejido, véase, Voss et al., 1986, Trends Biochem. Sci. 11:287, Maniatis et al., 1987, Science 236:1237), y aquellas que dirigen la expresión inducible de una secuencia de nucleótidos en respuesta al tratamiento o condición particular (p.ej., el promotor de metalotionina en células de mamífero y el promotor sensible a tet y/o sensible a estreptomycin en sistemas tanto procariotas como eucariotas (véase, id.). Se apreciará por los expertos en la técnica que el diseño del vector de expresión puede depender de factores tales como la elección de la célula huésped a transformar, el nivel de expresión de proteína deseada, etc. Los vectores de expresión pueden introducirse en células huésped para producir así proteínas o péptidos, incluyendo proteínas o péptidos de fusión,

25 30 35

codificadas por ácidos nucleicos como se describe en la presente memoria.

Otro aspecto proporciona células huésped en que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Una célula huésped puede ser cualquier célula procariota (por ejemplo, E. coli) o célula eucariota (por ejemplo, células de levadura, insecto o mamífero (p.ej., células CHO)). Puede introducirse el vector de ADN en células procariotas o eucariotas por medio de técnicas de transformación o transfección convencionales. Para la transfección estable de células de mamífero, se sabe que, dependiendo del vector de expresión y la técnica de transfección usada, solo una pequeña fracción de células puede integrar el ADN extraño en su genoma. Para identificar y seleccionar estos

40 integrantes, un gen que codifica un marcador seleccionable (p.ej., para resistencia a antibióticos) se introduce generalmente en las células huésped junto con el gen de interés. Los marcadores seleccionables preferidos incluyen aquellos que confieren resistencia a fármacos, tal como G418, higromicina y metotrexato. Las células transfectadas de forma estable con el ácido nucleico introducido pueden identificarse por selección de fármaco (p.ej., las células que han incorporado el gen marcador seleccionable sobrevivirán, mientras que las demás células mueren), entre otros métodos.

45

Preparación de anticuerpos

Los anticuerpos no humanos que se describen pueden, por ejemplo, derivarse de cualquier animal que produce anticuerpos, tal como ratón, rata, conejo, cabra, burro, o primate no humano (tal como mono (p.ej., mono cinomolgo o Rhesus) o simio (p.ej., chimpancé)). Pueden usarse anticuerpos no humanos, por ejemplo, en cultivo celular *in vitro* y aplicaciones basadas en cultivo celular, o cualquier otra aplicación donde una respuesta inmune al anticuerpo no se da o es insignificante, puede evitarse, no es un problema, o se desea. En ciertos aspectos, los anticuerpos pueden producirse inmunizando animales usando métodos conocidos en la técnica, como se describe

50 55

anteriormente. Los anticuerpos pueden ser policlonales, monoclonales, o pueden sintetizarse en células huésped expresando ADN recombinante. Los anticuerpos completamente humanos pueden prepararse como se describe anteriormente inmunizando animales transgénicos que contienen sitios de inmunoglobulina humana o seleccionando una biblioteca de visualización de fagos que está expresando un repertorio de anticuerpos humanos.

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) pueden producirse por una variedad de técnicas, que incluyen metodología de anticuerpo monoclonal convencional, p.ej., la técnica de hibridación de células somáticas estándar de Kohler y

60

Milstein, 1975, Nature 256:495. De forma alternativa, otras técnicas para producir anticuerpos monoclonales pueden emplearse, por ejemplo, la transformación vírica u oncogénica de linfocitos B. Un sistema animal adecuado para preparar hibridomas es el sistema murino, que es un procedimiento muy bien establecido. Los protocolos y técnicas de inmunización para el aislamiento de esplenocitos inmunizados para la fusión se conocen en la técnica y se describen estrategias ilustrativas en los ejemplos, a continuación. Para dichos procedimientos, las células B de ratones inmunizados se fusionan típicamente con un compañero de fusión inmortalizado adecuado, tal como una línea celular de mieloma murino. Si se desea, pueden inmunizarse ratas u otros mamíferos además en vez de ratones y las células B de dichos animales pueden fusionarse con la línea celular de mieloma murino para formar hibridomas. De forma alternativa, puede usarse una línea celular de mieloma de una fuente distinta de ratón. Los procedimientos de fusión para fabricar hibridomas también se conocen bien.

Los anticuerpos monocatenarios que se describen pueden formarse uniendo fragmentos de dominio variable de cadena pesada y ligera (región Fv) por medio de un puente de aminoácidos (conector peptídico corto), dando por resultado una única cadena polipeptídica. Dichos Fvs monocatenarios (scFvs) pueden prepararse fusionando ADN que codifica un conector peptídico entre ADN que codifican los dos polipéptidos de dominio variable (V_L y V_H). Los polipéptidos resultantes pueden plegarse sobre sí mismos para formar monómeros de unión al antígeno, o pueden formar multímeros (p.ej., dímeros, trímeros o tetrameros), dependiendo de la longitud de un conector flexible entre los dos dominios variables (Kortt et al., 1997, Prot. Eng. 10:423; Kortt et al., 2001, Biomol. Eng. 18:95-108). Combinando diferentes polipéptidos que comprenden V_L y V_H , se pueden formar scFvs multiméricos que se unen a diferentes epitopos (Kriangkum et al., 2001, Biomol. Eng. 18:31-40). Las técnicas desarrolladas para la producción de anticuerpos monocatenarios incluyen las descritas en la Patente de EE.UU. núm. 4.946.778; Bird, 1988, Science 242:423; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 85:5879; Ward et al., 1989, Nature 334:544, de Graaf et al., 2002, Methods Mol Biol. 178:379-387. Los anticuerpos monocatenarios derivados de anticuerpos descritos en la presente memoria incluyen, aunque no están limitados a scFvs que comprenden las combinaciones de dominio variable de las regiones variables de cadena pesada y ligera representadas en las Tablas 3A y 3B, o combinaciones de dominios variables de cadena ligera y pesada que incluyen CDR representadas en las Tablas 4A y 4B.

Los anticuerpos descritos en la presente memoria que son de una subclase pueden cambiarse a anticuerpos de una subclase diferente usando métodos de intercambio de subclase. Por consiguiente, los anticuerpos de IgG pueden derivarse de un anticuerpo de IgM, por ejemplo, y viceversa. Dichas técnicas permiten la preparación de nuevos anticuerpos que poseen las propiedades de unión al antígeno de un anticuerpo dado (el anticuerpo parental), pero también muestran propiedades biológicas asociadas con el isotipo de anticuerpo o subclase diferentes de las del anticuerpo parental. Pueden emplearse técnicas de ADN recombinante. El ADN clonado que codifica polipéptidos de anticuerpo particulares puede emplearse en dichos procedimientos, p.ej., ADN que codifica el dominio constante de un anticuerpo del isotipo deseado. Véase, p.ej., Lantto et al., 2002, Methods Mol. Biol. 178:303-316.

Por consiguiente, los anticuerpos que se describen incluyen aquellos que comprenden, por ejemplo, las combinaciones de dominio variable descritas, *supra*, que tienen un isotipo deseado (por ejemplo, IgA, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgE e IgD) además de fragmentos Fab o $F(ab')_2$ de los mismos. Además, si una IgG4 se desea, pueden también desearse introducir una mutación puntual (CPSCP->CPPCP) en la región bisagra como se describe en Bloom et al., 1997, Protein Science 6:407 para aliviar una tendencia a formar enlaces disulfuro dentro de la cadena H que pueden llevar a la heterogenicidad en los anticuerpos IgG4.

Además, las técnicas para derivar anticuerpos que tienen diferentes propiedades (es decir, variar las afinidades por el antígeno al que se unen) se conocen también. Una técnica tal, denominada como intercambio de cadenas, implica la visualización de repertorios génicos de dominio variable de inmunoglobulina en la superficie de bacteriófago filamentoso, a menudo denominado como visualización de fagos. El intercambio de cadenas se ha usado para preparar anticuerpos de alta afinidad al hapteno 2-feniloxazol-5-ona, como se describe por Marks et al., 1992, BioTechnology 10:779.

Pueden hacerse modificaciones conservativas a las regiones variables de cadena pesada y ligera descritas en las Tablas 3A y 3B, o las CDR descritas en las Tablas 4A y 4B (y modificaciones correspondientes a los ácidos nucleicos de codificación) para producir una proteína de unión a PAC1 que tiene ciertas características funcionales y bioquímicas deseables. Los métodos para conseguir dichas modificaciones se describen anteriormente.

Los anticuerpos PAC1 pueden modificarse adicionalmente de varias formas. Por ejemplo, si se van a usar por propósitos terapéuticos, pueden conjugarse con polietilenglicol (pegilarse) para prolongar la vida media en suero o para mejorar la distribución de proteína. De forma alternativa, la región V de los anticuerpos de estudio o fragmentos de los mismos puede fusionarse con la región Fc de una molécula de anticuerpo diferente. La región Fc usada para este propósito puede modificarse de manera que no se une al complemento, reduciendo así la probabilidad de inducir lisis celular en el paciente cuando la proteína de fusión se usa como un agente terapéutico. Además, los anticuerpos de estudio o fragmentos funcionales de los mismos pueden conjugarse con albúmina de suero humano para mejorar la vida media en suero del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Otro compañero de fusión útil para los anticuerpos o fragmentos de los mismos es la transtiretina (TTR). La TTR tiene la capacidad de formar un tetramero, por consiguiente una proteína de fusión de TTR-anticuerpo puede formar un anticuerpo multivalente que puede aumentar su avidez de unión.

De forma alternativa, pueden conseguirse modificaciones sustanciales en las características funcionales y/o bioquímicas de los anticuerpos descritos en la presente memoria creando sustituciones en la secuencia de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera que difieren significativamente en su efecto en el mantenimiento de (a) la estructura del esqueleto molecular en el área de la sustitución, por ejemplo, como una conformación laminar o helicoidal, (b) la carga o hidrofobicidad de la molécula en el sitio diana, o (c) el volumen de la cadena lateral. Una "sustitución de aminoácido conservativa" puede implicar una sustitución de un residuo de aminoácido nativo con un residuo no nativo que tiene poco o ningún efecto en la polaridad o carga del residuo de aminoácido en esa posición. Véase, Tabla 6, *supra*. Además, cualquier residuo nativo en el polipéptido puede también sustituirse con alanina, como se ha descrito anteriormente para la mutagénesis de barrido de alanina.

Las sustituciones de aminoácidos (conservativas o no conservativas) de los anticuerpos de estudio pueden implementarse por los expertos en la técnica aplicando técnicas rutinarias. Las sustituciones de aminoácidos pueden usarse para identificar residuos importantes de los anticuerpos descritos en la presente memoria, o para aumentar o disminuir la afinidad de estos anticuerpos por el PAC1 humano o para modificar la afinidad de unión de otros anticuerpos descritos en la presente memoria.

Métodos de expresión de anticuerpos

Los sistemas de expresión y constructos en forma de plásmidos, vectores de expresión, casetes de transcripción o expresión que comprenden al menos un polinucleótido como se describen anteriormente se describen también en la presente memoria, además de células huésped que comprenden dichos sistemas de expresión o constructos.

Los anticuerpos descritos en la presente memoria pueden prepararse por cualquiera de un número de técnicas convencionales. Por ejemplo, los anticuerpos PAC1 pueden producirse mediante sistemas de expresión recombinante, usando cualquier técnica conocida en la técnica. Véase, p.ej., *Monoclonal Antibodies, Hybridomas: A New Dimension in Biological Analyses*, Kennet et al. (eds.) Plenum Press, Nueva York (1980); y *Antibodies: A Laboratory Manual*, Harlow y Lane (eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988).

Los anticuerpos pueden expresarse en líneas celulares de hibridoma (p.ej., en anticuerpos particulares pueden expresarse en hibridomas) o en líneas celulares distintas de hibridomas. Los constructos de expresión que codifican los anticuerpos pueden usarse para transformar una célula huésped de mamífero, insecto o microbiana. La transformación puede realizarse usando cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula huésped, que incluyen, por ejemplo empaquetar el polinucleótido en un virus o bacteriófago y transducir una célula huésped con el constructo mediante procedimientos de transfección conocidos en la técnica, como se ejemplifica por las Patentes de Estados Unidos núm. 4.399.216; núm. 4.912.040; núm. 4.740.461; núm. 4.959.455. El procedimiento de transformación óptimo usado dependerá de que tipo de célula huésped se está transformando. Los métodos para la introducción de polinucleótidos heterólogos en células de mamífero se conocen bien en la técnica e incluyen, aunque no están limitados a, transfección mediada por dextrano, precipitación de fosfato de calcio, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplasto, electroporación, encapsulación del (de los) polinucleótido(s) en liposomas, mezcla de ácido nucleico con lípidos cargados positivamente, y microinyección directa del ADN en los núcleos.

Los constructos de expresión recombinante comprenden típicamente una molécula de ácido nucleico que codifica un polipéptido que comprende uno o más de lo siguiente: una o más CDR descritas en la presente memoria; una región constante de cadena ligera; una región variable de cadena ligera; una región constante de cadena pesada (p.ej., C_H1, C_H2 y/o C_H3); y/u otra parte de la estructura de un anticuerpo PAC1. Estas secuencias de ácido nucleico se insertan en un vector de expresión apropiado usando técnicas de ligado estándar. En una realización, la región constante de la cadena pesada o ligera se añade al extremo C de la región variable de cadena pesada o ligera específica de anti-PAC1 y se liga en un vector de expresión. El vector se selecciona típicamente para ser funcional en la célula huésped particular empleada (es decir, el vector es compatible con la maquinaria de la célula huésped, permitiendo que la amplificación y/o expresión del gen pueda ocurrir). En algunas realizaciones, se usan vectores que emplean ensayos de complementación del fragmento de proteína usando indicadores de proteína, tal como dihidrofolato reductasa (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. núm. 6.270.964). Los vectores de expresión adecuados pueden comprarse, por ejemplo, de Invitrogen Life Technologies o BD Biosciences (anteriormente "Clontech"). Otros vectores útiles para clonar y expresar los anticuerpos y fragmentos incluyen los descritos en Bianchi y McGrew, 2003, *Biotech. Biotechnol. Bioeng.* 84:439-44. Los vectores de expresión adecuados adicionales se tratan, por ejemplo, en *Methods Enzymol.*, vol. 185 (D.V. Goeddel, ed.), 1990, Nueva York: Academic Press.

Típicamente, los vectores de expresión usados en cualquiera de las células huésped contendrán secuencias para el mantenimiento de plásmidos y para el clonado y la expresión de secuencias de nucleótido exógenas. Dichas secuencias, denominadas de forma colectiva como "secuencias flanqueantes" en ciertos aspectos incluirán típicamente una o más de las siguientes secuencias de nucleótidos: un promotor, una o más secuencias potenciadoras, un origen de replicación, una secuencia de terminación transcripcional, una secuencia de intrón completa que contiene un sitio de corte y empalme dador y aceptor, una secuencia que codifica una secuencia líder para la secreción del polipéptido, un sitio de unión al ribosoma, una secuencia de poliadenilación, una región policonectora para insertar el ácido nucleico que codifica el polipéptido a expresar, y un elemento marcador seleccionable. Cada una de estas secuencias se trata a continuación.

Opcionalmente, el vector puede contener una secuencia que codifica una "etiqueta", es decir, una molécula de oligonucleótido en el extremo 5' o 3' de la secuencia de codificación de proteína de unión a PAC1; la secuencia de oligonucleótido codifica poliHis (tal como hexaHis), u otra "etiqueta" tal como FLAG®, HA (virus de la gripe de hemaglutinina), o myc, para la que existen anticuerpos disponibles comercialmente. Esta etiqueta se fusiona típicamente al polipéptido tras la expresión del polipéptido, y puede servir como un medio para la purificación por afinidad o detección de la proteína de unión a PAC1 procedente de la célula huésped. La purificación por afinidad puede conseguirse, por ejemplo, mediante cromatografía de columna usando anticuerpos contra la etiqueta como una matriz de afinidad. Opcionalmente, la etiqueta puede quitarse posteriormente de la proteína de unión a PAC1 purificada mediante diversos medios tal como el uso de ciertas peptidasas para la escisión.

Las secuencias flanqueantes pueden ser homólogas (es decir, de la misma especie y/o cepa que la célula huésped), heterólogas (es decir, de una especie distinta de la especie o cepa de la célula huésped), híbridas (es decir, una combinación de secuencias flanqueantes de más de una fuente), sintéticas o nativas. Como tal, la fuente de una secuencia flanqueante puede ser cualquier organismo procariota o eucariota, cualquier organismo vertebrado o invertebrado, o cualquier planta, con tal que la secuencia flanqueante sea funcional en, y pueda activarse por, la maquinaria de la célula huésped.

Las secuencias flanqueantes útiles en los vectores pueden obtenerse por cualquiera de varios métodos bien conocidos en la técnica. Típicamente, las secuencias flanqueantes útiles en la presente memoria se habrán identificado previamente por mapeo y/o por digestión con endonucleasas de restricción y pueden por consiguiente aislarse de la fuente tisular apropiada usando las endonucleasas de restricción apropiadas. En algunos casos, la secuencia de nucleótidos completa de una secuencia flanqueante puede conocerse. Aquí, la secuencia flanqueante puede sintetizarse usando los métodos descritos en la presente memoria para la síntesis o clonado de ácidos nucleicos.

Se conozca toda o solo una parte de la secuencia flanqueante, puede obtenerse usando la reacción de la cadena polimerasa (PCR) y/o por visualización de una biblioteca genómica con una sonda adecuada tal como un oligonucleótido y/o fragmento de secuencia flanqueante de la misma u otra especie. Cuando no se conoce la secuencia flanqueante, un fragmento de ADN que contiene una secuencia flanqueante puede aislarse de un trozo mayor de ADN que puede contener, por ejemplo, una secuencia de codificación o incluso otro gen o genes. El aislamiento puede conseguirse mediante digestión por endonucleasa de restricción para producir el fragmento de ADN apropiado seguido por aislamiento usando purificación con gel de agarosa, cromatografía en columna Qiagen® (Chatsworth, CA), u otros métodos conocidos por el experto. La selección de enzimas adecuadas para conseguir este propósito será fácilmente evidente para un experto en la técnica.

Un origen de replicación es típicamente una parte de esos vectores de expresión procariotas comprados comercialmente, y el origen ayuda en la amplificación del vector en una célula huésped. Si el vector de elección no contiene un origen de sitio de replicación, puede sintetizarse uno químicamente en base a una secuencia conocida, y ligarse al vector. Por ejemplo, el origen de replicación procedente del plásmido pBR322 (New England Biolabs, Beverly, MA) es adecuado para la mayoría de bacterias gram-negativas, y varios orígenes víricos (p.ej., SV40, polioma, adenovirus, virus de estomatitis vesicular (VSV) o virus del papiloma tal como HPV o BPV) son útiles para clonar vectores en células de mamífero. Generalmente, el componente del origen de replicación no se necesita para los vectores de expresión de mamíferos (por ejemplo, el origen de SV40 se usa a menudo solo porque también contiene el promotor temprano del virus).

Una secuencia de terminación de transcripción está situada típicamente en 3' al final de una región de codificación de polipéptido y sirve para terminar la transcripción. Normalmente, una secuencia de terminación de transcripción en células procariotas es un fragmento rico en G-C seguido por una secuencia poli-T. Aunque la secuencia se clone fácilmente de una biblioteca o incluso se compre comercialmente como parte de un vector, puede también sintetizarse fácilmente usando métodos para la síntesis de ácido nucleico tal como los descritos en la presente memoria.

Un gen marcador seleccionable codifica una proteína necesaria para la supervivencia y crecimiento de una célula huésped cultivada en un medio de cultivo selectivo. Los genes marcadores de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, p.ej., ampicilina, tetraciclina o kanamicina para células huésped procariotas; (b) complementan las deficiencias auxotróficas de la célula; o (c) suministran nutrientes críticos no disponibles desde el complejo o medio definido. Los marcadores seleccionables específicos son el gen de resistencia a la kanamicina, el gen de resistencia a la ampicilina, y el gen de resistencia a la tetraciclina. De forma ventajosa, un gen de resistencia a la neomicina puede usarse también para la selección tanto en células huésped procariotas como eucariotas.

Otros genes seleccionables pueden usarse para amplificar el gen que se expresará. La amplificación es el proceso en el que los genes que se necesitan para la producción de una proteína crítica para el crecimiento o supervivencia celular se repiten en tándem en los cromosomas de sucesivas generaciones de células recombinantes. Ejemplos de marcadores seleccionables adecuados para células de mamífero incluyen dihidrofolato reductasa (DHFR) y genes de timidina quinasa sin promotor. Los transformantes de células de mamífero se ponen bajo presión de selección en la que solo los transformantes se adaptan únicamente para sobrevivir en virtud del gen seleccionable presente en el

vector. La presión de selección se impone cultivando las células transformadas bajo condiciones en que la concentración del agente de selección en el medio se aumenta de forma sucesiva, llevando por consiguiente a la amplificación tanto del gen seleccionable como del ADN que codifica otro gen, tal como un anticuerpo que se une a PAC1. Como resultado, se sintetizan cantidades aumentadas de un polipéptido tal como un anticuerpo a partir del ADN amplificado.

Un sitio de unión al ribosoma es normalmente necesario para el inicio de la traducción de ARNm y se caracteriza por una secuencia de Shine-Dalgarno (procariotas) o una secuencia de Kozak (eucariotas). El elemento se sitúa típicamente en 3' al promotor y en 5' a la secuencia de codificación del polipéptido a expresar.

En algunos casos, tal como donde se desea la glucosilación en un sistema de expresión de célula huésped eucariota, se puede manipular las diversas pre- o pro-secuencias para mejorar la glucosilación o rendimiento. Por ejemplo, se puede alterar el sitio de escisión de peptidasa de un péptido señal particular, o añadir pro-secuencias, que pueden también afectar a la glucosilación. El producto de proteína final puede tener, en la posición -1 (respecto al primer aminoácido de la proteína madura), uno o más aminoácidos adicionales incidentes a la expresión, que puede no haberse eliminado totalmente. Por ejemplo, el producto de proteína final puede tener uno o dos residuos de aminoácido encontrados en el sitio de escisión de peptidasa, unidos al extremo amino. De forma alternativa, el uso de algunos sitios de escisión enzimática puede dar por resultado una forma truncada ligeramente del polipéptido deseado, si la enzima corta en dicha área en el polipéptido maduro.

La expresión y el clonado contendrán típicamente un promotor que se reconoce por el organismo huésped y se une de forma operable a la molécula que codifica una proteína de unión a PAC1. Los promotores son secuencias no transcritas situadas corriente arriba (es decir, 5') al codón de partida de un gen estructural (generalmente en aproximadamente 100 a 1000 pb) que controlan la transcripción del gen estructural. Los promotores se agrupan convencionalmente en una de dos clases: promotores inducibles y promotores constitutivos. Los promotores inducibles inician los niveles aumentados de transcripción desde el ADN bajo su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, tal como la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio en la temperatura. Los promotores constitutivos, por otro lado, transcriben uniformemente un gen al que están unidos de forma operable, es decir, con poco o ningún control sobre la expresión génica. Un gran número de promotores, reconocidos por una variedad de células huésped potenciales, se conocen bien. Un promotor adecuado está unido de forma operable al ADN que codifica cadena pesada o cadena ligera que comprende una proteína de unión a PAC1 eliminando el promotor de la fuente de ADN mediante digestión con enzima de restricción e insertando la secuencia promotora deseada en el vector.

Promotores adecuados para usar con huéspedes de levadura se conocen también en la técnica. Los potenciadores de la levadura se usan de forma ventajosa con promotores de levadura. Los promotores adecuados para usar con células huésped de mamífero se conocen bien e incluyen, aunque no están limitados a, los obtenidos de los genomas de virus tales como virus de polioma, virus de la viruela aviar, adenovirus (tal como Adenovirus 2), virus del papiloma bovino, virus del sarcoma aviar, citomegalovirus, retrovirus, virus de la hepatitis B, y virus de simio 40 (SV40). Otros promotores de mamífero adecuados incluyen promotores de mamífero heterólogos, por ejemplo, promotores de choque térmico y el promotor de actina.

Promotores adicionales que pueden ser de interés incluyen, aunque no están limitados a: promotor temprano de SV40 (Benoist y Chambon, 1981, *Nature* 290:304-310); promotor de CMV (Thornsen et al., 1984, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81:659-663); el promotor contenido en la repetición terminal larga 3' del virus de sarcoma de Rous (Yamamoto et al., 1980, *Cell* 22:787-797); promotor de timidina quinasa de herpes (Wagner et al., 1981, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 78:1444-1445); secuencias promotoras y reguladoras del gen de metalotionina (Prinster et al., 1982, *Nature* 296:39-42); y promotores procariotas tal como el promotor de beta-lactamasa (Villa-Kamaroff et al., 1978, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 75:3727-3731); o el promotor tac (DeBoer et al., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80:21-25). También son de interés las siguientes regiones de control de transcripción animal, que muestran especificidad tisular y se han utilizado en animales transgénicos: la región de control del gen de elastasa I que es activo en células acinares pancreáticas (Swift et al., 1984, *Cell* 38:639-646; Ornitz et al., 1986, *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 50:399-409; MacDonald, 1987, *Hepatology* 7:425-515); la región de control del gen de insulina que es activo en células beta pancreáticas (Hanahan, 1985, *Nature* 315:115-122); la región de control del gen de inmunoglobulina que es activo en las células linfoides (Grosschedl et al., 1984, *Cell* 38:647-658; Adames et al., 1985, *Nature* 318:533-538; Alexander et al., 1987, *Mol. Cell. Biol.* 7:1436-1444); la región de control de virus tumoral mamario de ratón que es activo en células testiculares, de mama, linfoides y mastocitos (Leder et al., 1986, *Cell* 45:485-495); la región de control del gen de albúmina que es activo en el hígado (Pinkert et al., 1987, *Genes and Devel.* 1:268-276); la región de control del gen de alfa-feto-proteína que es activo en el hígado (Krumlauf et al., 1985, *Mol. Cell. Biol.* 5:1639-1648; Hammer et al., 1987, *Science* 253:53-58); la región de control del gen de alfa-1-antitripsina que es activo en el hígado (Kelsey et al., 1987, *Genes and Devel.* 1:161-171); la región de control del gen de beta-globina que es activo en células mieloides (Mogam et al., 1985, *Nature* 315:338-340; Kollias et al., 1986, *Cell* 46:89-94); la región de control del gen de proteína básica de mielina que es activo en las células de oligodendrocitos en el cerebro (Readhead et al., 1987, *Cell* 48:703-712); la región de control del gen de cadena ligera-2 de miosina que es activo en el músculo esquelético (Sani, 1985, *Nature* 314:283-286); y la región de control del gen de la hormona de liberación gonadotrópica que es activo en el hipotálamo (Mason et al., 1986, *Science* 234:1372-1378).

Una secuencia potenciadora puede insertarse en el vector para aumentar la transcripción del ADN que codifica la cadena ligera o cadena pesada que comprende una proteína de unión a PAC1 humano mediante eucariotas superiores. Los potenciadores son elementos que actúan en cis de ADN, normalmente aproximadamente 10-300 pb de longitud, que actúan en el promotor para aumentar la transcripción. Los potenciadores son relativamente independientes de la orientación y la posición, habiéndose encontrado en las posiciones tanto 5' como 3' a la unidad de transcripción. Se conocen varias secuencias potenciadoras disponibles de genes de mamífero (p.ej., globina, elastasa, albúmina, alfa-feto-proteína e insulina). Típicamente, sin embargo, se usa un potenciador de un virus. El potenciador de SV40, el potenciador del promotor temprano del citomegalovirus, el potenciador del poliovirus, y los potenciadores de adenovirus conocidos en la técnica son elementos de potenciación ejemplares para la activación de promotores eucariotas. Aunque un potenciador puede situarse en el vector o en 5' o en 3' a una secuencia de codificación, está típicamente situado en el sitio 5' desde el promotor. Una secuencia que codifica una secuencia señal nativa o heteróloga apropiada (secuencia líder o péptido señal) puede incorporarse en un vector de expresión, para promover la secreción extracelular del anticuerpo. La elección de péptido señal o líder depende del tipo de células huésped en que el anticuerpo se va a producir, y una secuencia señal heteróloga puede sustituir a la secuencia señal nativa. Ejemplos de péptidos señal que son funcionales en las células huésped de mamífero incluyen los siguientes: la secuencia señal para interleucina-7 (IL-7) descrita en la Patente de EE.UU. núm. 4.965.195; la secuencia señal para el receptor de interleucina-2 descrito en Cosman et al., 1984, Nature 312:768; el péptido señal del receptor de interleucina-4 descrito en la Patente EP núm. 0367 566; el péptido señal del receptor de interleucina-1- tipo I descrito en la Patente de EE.UU. núm. 4.968.607; el péptido señal del receptor de interleucina-1 tipo II descrito en la Patente EP núm. 0 460 846.

Los vectores de expresión que se describen pueden construirse a partir de un vector de partida tal como un vector disponible comercialmente. Dichos vectores pueden contener o no todas las secuencias flanqueantes deseadas. Cuando una o más de las secuencias flanqueantes descritas en la presente memoria no están ya presentes en el vector, pueden obtenerse de forma individual y ligarse al vector. Los métodos usados para obtener cada una de las secuencias flanqueantes se conocen bien por un experto en la técnica.

Después de que se ha construido el vector y una molécula de ácido nucleico que codifica la cadena ligera, una cadena pesada, o una cadena ligera y una cadena pesada que comprende una secuencia de unión al antígeno PAC1 se ha insertado en el sitio apropiado del vector, el vector completo puede insertarse en una célula huésped adecuada para la amplificación y/o expresión del polipéptido. La transformación de un vector de expresión para un anticuerpo en una célula huésped seleccionada puede conseguirse por métodos bien conocidos que incluyen la transfección, infección, co-precipitación con fosfato de calcio, electroporación, microinyección, lipofección, transfección mediada por DEAE-dextrano, u otras técnicas conocidas. El método seleccionado será en parte una función del tipo de célula huésped a usar. Estos métodos y otros métodos adecuados se conocen bien por el experto, y se presentan, por ejemplo, en Sambrook et al., 2001, *supra*.

Una célula huésped, cuando se cultiva bajo condiciones apropiadas, sintetiza un anticuerpo que puede recogerse posteriormente del medio de cultivo (si la célula huésped lo secreta en el medio) o directamente de la célula huésped que lo produce (si no se secreta). La selección de una célula huésped apropiada dependerá de varios factores, tal como niveles de expresión deseados, modificaciones polipeptídicas que son deseables o necesarias para la actividad (tal como glucosilación o fosforilación) y facilidad de plegado en una molécula biológicamente activa.

Las líneas celulares de mamífero disponibles como huéspedes para la expresión se conocen bien en la técnica e incluyen, aunque no están limitadas a, líneas celulares inmortalizadas de la Colección Americana de Cultivo Tipo (ATCC), que incluyen aunque no están limitadas a células de ovario de hámster chino (CHO), células HeLa, células renales de cría de hámster (BHK), células renales de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (p.ej., Hep G2) y un número de otras líneas celulares. Las líneas celulares pueden seleccionarse determinando que líneas celulares tienen altos niveles de expresión y producen de forma constitutiva anticuerpos con propiedades de unión a PAC1. Puede seleccionarse una línea celular de la línea de células B que no fabrica su propio anticuerpo pero tiene la capacidad de fabricar un secretar un anticuerpo heterólogo.

Uso de anticuerpos PAC1 humanos para propósitos diagnósticos y terapéuticos

Los anticuerpos son útiles para detectar PAC1 en muestras biológicas y la identificación de células o tejidos que producen PAC1. Por ejemplo, los anticuerpos PAC1 pueden usarse en ensayos diagnósticos, p.ej., ensayos de unión para detectar y/o cuantificar el PAC1 expresado en un tejido o célula. Los anticuerpos que se unen específicamente a PAC1 pueden usarse también en el tratamiento de enfermedades relacionadas con PAC1 en un paciente que lo necesita. Además, los anticuerpos PAC1 pueden usarse para inhibir que PAC1 forme un complejo con su ligando PACAP (p.ej., PACAP-38), modulando así la actividad biológica de PAC1 en una célula o tejido. Ejemplos de actividades que pueden modularse incluyen, aunque no están limitadas a, inhibir la vasodilatación y/o disminución de inflamación neurogénica. Los anticuerpos que se unen a PAC1 pueden por consiguiente modular y/o bloquear la interacción con otros compuestos de unión y como tal pueden tener uso terapéutico en la mejora de enfermedades relacionadas con PAC1.

Indicaciones

Una enfermedad o condición asociada con PAC1 humano incluye cualquier enfermedad o condición cuyo comienzo en un paciente esté provocado por, al menos en parte, la interacción de PAC1 con su ligando, PACAP (p.ej., PACAP-38). La gravedad de la enfermedad o condición pueden también aumentarse o disminuirse mediante la interacción de PAC1 con PACAP (p.ej., PACAP-38). Ejemplos de enfermedades y condiciones que pueden tratarse con los anticuerpos descritos en la presente memoria incluyen cefaleas, tales como cefaleas en racimo, migraña, que incluyen cefaleas por migraña, dolor crónico, diabetes mellitus tipo II, inflamación, p.ej., inflamación neurogénica, trastornos cardiovasculares y desequilibrios hemodinámicos asociados con la endotoxemia y la sepsis.

En particular, los anticuerpos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar la migraña, o como un tratamiento agudo que comienza después de que un ataque de migraña ha comenzado, y/o como un tratamiento profiláctico administrado, p.ej., diariamente, semanalmente, bisemanalmente, mensualmente, bimensualmente, bianualmente, etc.) para prevenir o reducir la frecuencia y/o gravedad de los síntomas, p.ej., síntomas de dolor, asociados con ataques de migraña.

La infusión del PACAP agonista del receptor de PAC1 provoca cefalea tipo migraña en pacientes de migraña, sugiriendo que bloquear el PAC1 puede ser útil para tratar la migraña. Estudios de inmunohistoquímica en mono cinomolgo realizados como soporte de la presente invención mapearon la localización de PACAP y PAC1 a la ruta parasimpática a través del ganglio esfenopalatino (SPG; también conocido como ganglio pterigopalatino), que también inerva el sistema vascular de la duramadre. La ruta parasimpática es independiente y paralela a la ruta sensorial que también controla el tono del sistema vascular de la duramadre, por tanto probablemente juega un papel en la patofisiología de la migraña. Experimentos adicionales realizados como soporte de la presente invención mostraron que un Ab PAC1 selectivo bloqueó la activación del complejo cervical trigeminal (TCC) estimulado eléctricamente, un modelo de electrofisiología que se ha presentado por correlacionar con la eficacia de la migraña clínica. Tomado junto, la evidencia soporta el tomar como objetivo el PAC1 con un antagonista selectivo tal como un anticuerpo anti-PAC1 como se describe en la presente memoria para tratar la migraña. La eficacia esperada de un agente terapéutico anti-PAC1 para el tratamiento de la migraña en pacientes humanos está soportado además por documentos publicados, que incluyen, por ejemplo Schytz, H.W., et al., "The PACAP receptor: a novel target for migraine treatment.", *Neurotherapeutics*. Abril de 2010; 7(2):191-6; Olesen J., et al., "Emerging migraine treatments and drug targets", *Trend Pharmacol Sci.*, junio de 2011; 32(6):352-9; y Schytz, H.W. et al., "PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura", *Brain* (2009) 132(1):16-25.

La cefalea en racimo es una condición que implica, como su característica más destacada, un grado de dolor inmenso, de un lado. Algunos médicos y científicos han descrito el dolor que resulta de las cefaleas en racimo como el dolor más intenso que un humano puede soportar – peor que dar a luz, quemaduras o huesos rotos. Las cefaleas en racimo a menudo se dan periódicamente: remisiones espontáneas interrumpen los periodos activos de dolor. La edad promedio del comienzo de la cefalea en racimo es ~30-50 años. Es más prevalente en hombres con una relación de hombres a mujeres que varía de 2,5:1 o 3,5:1. La estimulación de SPG se ha usado para el tratamiento de la cefalea en racimo. Lo más recientemente, Autonomic Technologies ha desarrollado el sistema de neuroestimulación ATI™ para distribuir estimulación eléctrica de bajo nivel (aunque alta frecuencia, de bloqueo fisiológico) para proporcionar terapia de estimulación de SPG aguda con la intención de aliviar el dolor debilitante agudo de la cefalea en racimo. Se ha demostrado una fuerte eficacia en su reciente ensayo clínico (NCT01616511; Schoenen J, et al., "Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: A randomized, sham-controlled study.", *Cephalalgia*. 2013; 33(10):816-30. En vista de lo anterior y debido a que PACAP es uno de los principales neurotransmisores en SPG, un antagonista del receptor de PAC1 tal como un anticuerpo anti-PAC1 descrito en la presente memoria se espera que tenga eficacia para tratar la cefalea en racimo en humanos.

Métodos diagnósticos

Los anticuerpos descritos en la presente memoria pueden usarse por propósitos diagnósticos para detectar, diagnosticar, o monitorizar enfermedades y/o condiciones asociadas con PAC1. También se describen métodos para la detección de la presencia de PAC1 en una muestra usando métodos inmunohistológicos clásicos conocidos por los expertos en la técnica (p.ej., Tijssen, 1993, *Practice and Theory of Enzyme Immunoassays*, Vol. 15 (Eds R.H. Burdon y P.H. van Knippenberg, Elsevier, Ámsterdam); Zola, 1987, *Monoclonal Antibodies: A Manual of Techniques*, págs. 147-158 (CRC Press, Inc.); Jalkanen et al., 1985, *J. Cell. Biol.* 101:976-985; Jalkanen et al., 1987, *J. Cell Biol.* 105:3087-3096). La detección de PAC1 puede realizarse *in vivo* o *in vitro*.

Las aplicaciones diagnósticas descritas en la presente memoria incluyen el uso de los anticuerpos para detectar la expresión de PAC1 y la unión de los ligandos a PAC1. Ejemplos de métodos útiles en la detección de la presencia de PAC1 incluyen inmunoensayos, tal como el ensayo inmunosorbente unido a enzima (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA).

Para aplicaciones diagnósticas, el anticuerpo típicamente se marcará con un grupo de marcaje detectable. Los grupos de marcaje adecuados incluyen, aunque no están limitados a, los siguientes: radioisótopos o radionúclidos (p.ej., ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ³⁵S, ⁹⁰Y, ⁹⁹Tc, ¹¹¹In, ¹²⁵I, ¹³¹I), grupos fluorescentes (p.ej., FITC, rodamina, fósforos con base de lantánidos), grupos enzimáticos (p.ej., peroxidasa de rábano picante, β-galactosidasa, luciferasa, fosfatasa alcalina), grupos quimioluminiscentes, grupos biotínico, o epítopos de polipéptido predeterminados reconocidos por un

indicador secundario (p.ej., secuencias de pares de cremallera de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metal, etiquetas de epítipo). El grupo de marcaje puede acoplarse al anticuerpo por medio de brazos espaciadores de diversas longitudes para reducir el impedimento estérico potencial. Se conocen y puede usarse diversos métodos para marcar proteínas en la técnica.

- 5 En otro aspecto, un anticuerpo puede usarse para identificar una célula o células que expresan PAC1. El anticuerpo puede marcarse con un grupo de marcaje y se detecta la unión del anticuerpo marcado a PAC1. En un aspecto más específico, la unión del anticuerpo a PAC1 se detecta *in vivo*. En un aspecto más específico, el anticuerpo PAC1 se aísla y se mide usando técnicas conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Harlow y Lane, 1988, *Antibodies: A Laboratory Manual*, Nueva York: Cold Spring Harbor (ed. 1991 y suplementos periódicos); John E. Coligan, ed., 1993, *Current Protocols In Immunology* Nueva York: John Wiley & Sons.

- 10 Otro aspecto se proporciona para detectar la presencia de una molécula de prueba que compite por la unión a PAC1 con los anticuerpos descritos. Un ejemplo de uno de dichos ensayos implicaría detectar la cantidad de anticuerpo libre en una disolución que contiene una cantidad de PAC1 en presencia o ausencia de la molécula de prueba. Un aumento en la cantidad de anticuerpo libre (es decir, el anticuerpo no unido a PAC1) indicaría que la molécula de prueba es capaz de competir por la unión a PAC1 con el anticuerpo. En una realización, el anticuerpo se marca con un grupo de marcaje. De forma alternativa, la molécula de prueba se marca y la cantidad de molécula de prueba libre se monitoriza en presencia y ausencia de un anticuerpo.

Métodos de tratamiento: formulaciones farmacéuticas, rutas de administración

- 20 También se describen métodos de uso de los anticuerpos. En algunos métodos, un anticuerpo se proporciona a un paciente. El anticuerpo inhibe la unión de PACAP a PAC1 humano.

Se describen también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o una pluralidad de anticuerpos y un diluyente, transporte, solubilizante, emulgente, conservante y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Además, se incluyen métodos de tratamiento de un paciente, p.ej., para migraña, administrando dicha composición farmacéutica. El término "paciente" incluye pacientes humanos.

- 25 Los materiales de formulación aceptables son no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. En aspectos específicos, se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de anticuerpos PAC1 humanos.

- 30 En ciertos aspectos, los materiales de formulación aceptables son preferiblemente no tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. En ciertos aspectos, la composición farmacéutica puede contener materiales de formulación para modificar, mantener o conservar, por ejemplo, el pH, osmolaridad, viscosidad, claridad, color, isotonicidad, olor, esterilidad, estabilidad, velocidad de disolución o liberación, adsorción o penetración de la composición. Los materiales de formulación adecuados incluyen, aunque no están limitados a, aminoácidos (tal como glicina, glutamina, asparagina, arginina o lisina); antimicrobianos; antioxidantes (tal como ácido ascórbico, sulfito sódico o sulfito de hidrógeno y sodio); tampones (tal como borato, bicarbonato, Tris-HCl, citratos, fosfatos u otros ácidos orgánicos); agentes espesantes (tal como manitol o glicina); agentes quelantes (tal como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA)); agentes complejantes (tal como cafeína, polivinilpirrolidona, beta-ciclodextrina o hidroxipropil-beta-ciclodextrina); cargas; monosacáridos; disacáridos; y otros carbohidratos (tal como glucosa, manosa o dextrinas); proteínas (tal como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas); agentes colorantes, saborizantes y diluyentes; agentes emulgentes; polímeros hidrófilos (tal como polivinilpirrolidona);
- 35 polipéptidos de bajo peso molecular; contraiones formadores de sales (tal como sodio); conservantes (tal como cloruro de benzalconio, ácido benzoico, ácido salicílico, timerosal, alcohol de fenitilo, metilparabeno, propilparabeno, clorhexidina, ácido sórbico o peróxido de hidrógeno); disolventes (tal como glicerina, propilenglicol o polietilenglicol); alcoholes de azúcar (tal como manitol o sorbitol); agentes de suspensión; tensioactivos o agentes humectantes (tal como plurónicos, PEG, ésteres de sorbitano, polisorbato tal como polisorbato 20, polisorbato, tritón, trometamina, lecitina, colesterol, tiloxapal); agentes potenciadores de la estabilidad (tal como sacarosa o sorbitol); agentes potenciadores de la tonicidad (tal como haluros de metal alcalino, preferiblemente cloruro de sodio o potasio, manitol sorbitol); vehículos de distribución; diluyentes; excipientes y/o adyuvantes farmacéuticos. Véase, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^{ta} Edición, (A.R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company.

- 40 En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica óptima se determinará por un experto en la técnica dependiendo de, por ejemplo, la ruta prevista de administración, formato de distribución y dosificación deseada. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, *supra*. En ciertas realizaciones, dichas composiciones pueden influir en el estado físico, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de aclaramiento *in vivo* de los anticuerpos descritos. En ciertas realizaciones, el vehículo o transporte primario en una composición farmacéutica puede ser de naturaleza o acuosa o no acuosa. Por ejemplo, un vehículo o transporte puede ser agua para inyección, solución salina fisiológica o fluido cerebroespinal artificial, posiblemente suplementado con otros
- 45 materiales normales en las composiciones para la administración parenteral. La solución salina tamponada neutra o solución salina mezclada con albúmina sérica son vehículos ejemplares adicionales. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas comprenden tampón Tris de aproximadamente pH 7,0-8,5, o tampón acetato de aproximadamente pH 4,0-5,5 y pueden incluir además sorbitol o un sustituto adecuado. Las composiciones de

anticuerpo PAC1 humano pueden prepararse para el almacenaje mezclando la composición seleccionada que tiene el grado de pureza deseado con agentes de formulación opcionales (Remington's Pharmaceutical Sciences, *supra*) en forma de una torta liofilizada o una disolución acuosa. Además, el anticuerpo PAC1 humano puede formularse como un liofilizado usando excipientes apropiados tales como sacarosa.

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden seleccionarse para distribución parenteral. De forma alternativa, las composiciones pueden seleccionarse para inhalación o para distribución a través del tracto digestivo, tal como de forma oral. La preparación de dichas composiciones farmacéuticamente aceptables está dentro de las competencias de la técnica.

- 10 Los componentes de formulación están presentes preferiblemente en concentraciones que son aceptables para el sitio de administración. Los tampones pueden usarse para mantener la composición a pH fisiológico o a un pH ligeramente inferior, típicamente en un intervalo de pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

- 15 Cuando se contempla la administración parenteral, las composiciones terapéuticas pueden proporcionarse en forma de una disolución acuosa parenteralmente aceptable, libre de pirógenos, que comprende la proteína de unión a PAC1 humano deseada en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo particularmente adecuado para la inyección parenteral es agua destilada estéril en que el anticuerpo PAC1 humano se formula como una disolución isotónica, estéril, conservada de forma apropiada. La preparación puede implicar la formulación de la molécula deseada con un agente, tal como microesferas inyectables, partículas bio-erosionables, compuestos poliméricos (tal como poli(ácido láctico) o poli(ácido glucólico)), perlas o liposomas, que pueden proporcionar la liberación controlada o sostenida del producto que puede distribuirse por medio de inyección de depósito. También puede usarse ácido hialurónico, que tiene el efecto de promover la duración sostenida en la circulación. Pueden usarse dispositivos de distribución de fármaco implantables para introducir el anticuerpo deseado.

- 25 Ciertas composiciones farmacéuticas se formulan para inhalación. Los anticuerpos PAC1 humanos pueden formularse como un polvo seco inhalable. En aspectos específicos, las disoluciones de inhalación de anticuerpo PAC1 humano pueden formularse también con un propelente para la distribución en aerosol. En ciertos aspectos, las disoluciones pueden nebulizarse. La administración pulmonar y los métodos de formulación por lo tanto se describen adicionalmente en la Solicitud de Patente Internacional núm. PCT/US94/001875, que describe la distribución pulmonar de proteínas químicamente modificadas. Algunas formulaciones pueden administrarse de forma oral. Los anticuerpos PAC1 humanos que se administran de este modo pueden formularse con o sin transportes usados normalmente en la composición de formas de dosificación sólida tal como comprimidos y cápsulas. En ciertos aspectos, una cápsula puede diseñarse para liberar la parte activa de la formulación en el punto en el tracto gastrointestinal cuando la biodisponibilidad se maximiza y la degradación pre-sistémica se minimiza. Pueden incluirse agentes adicionales para facilitar la absorción del anticuerpo PAC1 humano. También pueden emplearse diluyentes, saborizantes, ceras de bajo punto de fusión, aceites vegetales, lubricantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes del comprimido y aglutinantes.

- 35 Algunas composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad efectiva de uno o una pluralidad de anticuerpos PAC1 humanos en una mezcla con excipientes no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Disolviendo los comprimidos en agua estéril, u otro vehículo apropiado, las disoluciones pueden prepararse en forma de dosis unitaria. Los excipientes adecuados incluyen, aunque no están limitados a, diluyentes inertes, tal como carbonato de calcio, carbonato o bicarbonato sódico, lactosa o fosfato de calcio; o agentes aglutinantes, tal como almidón, gelatina o goma arábiga; o agentes lubricantes tal como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

- 45 Composiciones farmacéuticas adicionales serán evidentes para los expertos en la técnica, que incluyen formulaciones que implican anticuerpos PAC1 humanos en formulaciones de distribución sostenida o controlada. Las técnicas para formular una variedad de otros medios de distribución sostenida o controlada, tal como transportes en liposoma, micropartículas bio-erosionables o perlas porosas e inyecciones de depósito, también se conocen por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Solicitud de Patente Internacional núm. PCT/US93/00829, que describe la liberación controlada de micropartículas poliméricas porosas para la distribución de composiciones farmacéuticas. Las preparaciones de liberación sostenida pueden incluir matrices poliméricas semipermeables en forma de artículos conformados, p.ej., películas o microcápsulas. Las matrices de liberación sostenida pueden incluir poliésteres, hidrogeles, polilactidas (como se describe en la Patente de EE.UU. núm. 3.773.919 y la Publicación de Solicitud de Patente Europea núm. EP 058481), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato (Sidman et al., 1983, Biopolymers 2:547-556), poli(2-hidroxietil-inetacrilato) (Langer et al., 1981, J. Biomed. Mater. Res. 15:167-277 y Langer, 1982, Chem. Tech. 12:98-105), etilenoivinilacetato (Langer et al., 1981, *supra*) o ácido poli-D(-)-3-hidroxibutírico (Publicación de Solicitud de Patente Europea núm. EP 133.988). Las composiciones de liberación sostenida pueden incluir además liposomas que pueden prepararse por cualquiera de varios métodos conocidos en la técnica. Véase, p.ej., Eppstein et al., 1985, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 82:3688-3692; Publicaciones de Solicitud de Patente Europea núms. EP 036.676; EP 088.046 y EP 143.949.

- 60 Las composiciones farmacéuticas usadas para la administración *in vivo* se proporcionan típicamente como preparaciones estériles. La esterilización puede conseguirse por filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición se liofiliza, la esterilización que usa este método puede realizarse o bien antes de o después de la liofilización y reconstitución. Las composiciones para la administración parenteral pueden

almacenarse en forma liofilizada o en una disolución. Las composiciones parenterales generalmente se ponen en un contenedor que tiene un puerto de acceso estéril, por ejemplo, una bolsa o vial de disolución intravenosa que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica.

5 Las células que expresan un anticuerpo recombinante como se describen en la presente memoria pueden encapsularse para la distribución (véase, Invest. Ophthalmol Vis Sci 43:3292-3298, 2002 y Proc. Natl. Acad. Sciences 103:3896-3901, 2006).

10 En ciertas formulaciones, un anticuerpo tiene una concentración de al menos 10 mg/ml, 20 mg/ml, 30 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml, 60 mg/ml, 70 mg/ml, 80 mg/ml, 90 mg/ml, 100 mg/ml o 150 mg/ml. Algunas formulaciones contienen un tampón, sacarosa y polisorbato. Un ejemplo de una formulación es una que contiene 50-100 mg/ml de anticuerpo, acetato sódico 5-20 mM, 5-10% en p/v de sacarosa, y 0,002-0,008% en p/v de polisorbato. Ciertas formulaciones, por ejemplo, contienen 65-75 mg/ml de un anticuerpo en tampón de acetato sódico 9-11 mM, 8-10% en p/v de sacarosa y 0,005-0,006% en p/v de polisorbato. El pH de ciertas de dichas formulaciones está en el intervalo de 4,5-6. Otras formulaciones tienen un pH de 5,0-5,5 (p.ej., pH de 5,0, 5,2 o 5,4).

15 Una vez que la composición farmacéutica se ha formulado, puede almacenarse en viales estériles como una disolución, suspensión, gel, emulsión, sólido, cristal, o como un polvo deshidratado o liofilizado. Dichas formulaciones pueden almacenarse o en una forma lista para usar o en una forma (p.ej., liofilizada) que se reconstituye antes de la administración. También se describen kits para producir una unidad de administración de dosis única. Ciertos kits contienen un primer contenedor que tiene una proteína seca y un segundo contenedor que tiene una formulación acuosa. En ciertos aspectos, se describen kits que contienen jeringas pre-llenas de cámara sencilla o múltiple (p.ej., jeringas líquidas y liojeringas). La cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que contiene anticuerpo PAC1 humano a emplear dependerá, por ejemplo, del contexto terapéutico y los objetivos. Un experto en la técnica apreciará que los niveles de dosificación apropiados para el tratamiento variarán dependiendo, en parte, de la molécula distribuida, la indicación para la que se está usando el anticuerpo PAC1 humano, la ruta de administración, y el tamaño (peso corporal, superficie corporal o tamaño del órgano) y/o condición (la edad y salud general) del paciente. En ciertos aspectos, el médico puede valorar la dosificación y modificar la ruta de administración para obtener el efecto terapéutico óptimo.

25 Una dosificación típica puede oscilar de aproximadamente 1 µg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg o más, dependiendo de los factores mencionados anteriormente. La dosificación puede oscilar de 10 µg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, opcionalmente de 0,1 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, alternativamente de 0,3 mg/kg hasta aproximadamente 20 mg/kg. En algunas aplicaciones, la dosificación es de 0,5 mg/kg a 20 mg/kg. En algunos ejemplos, un anticuerpo se dosifica a 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg o 20 mg/kg. El horario de dosificaciones en algunos regímenes de tratamiento es a una dosis de 0,3 mg/kg qW, 0,5 mg/kg qW, 1 mg/kg qW, 3 mg/kg qW, 10 mg/kg qW o 20 mg/kg qW.

35 La frecuencia de dosificación dependerá de los parámetros farmacocinéticos del anticuerpo PAC1 humano particular en la formulación usada. Típicamente, un médico administra la composición hasta que se alcanza una dosificación que consigue el efecto deseado. La composición puede por lo tanto administrarse como una dosis única, o como dos o más dosis (que pueden o no contener la misma cantidad de la molécula deseada) en el tiempo, o como una infusión continua por medio de un dispositivo de implantación o catéter. Las dosificaciones apropiadas pueden determinarse a través del uso de los datos de respuesta a la dosis apropiados. Los anticuerpos pueden administrarse a pacientes a lo largo de un extenso periodo de tiempo. La administración crónica de un anticuerpo minimiza la respuesta inmune o alérgica adversa asociada normalmente con anticuerpos que no son completamente humanos, por ejemplo un anticuerpo presentado contra un antígeno humano en un animal no humano, por ejemplo, un anticuerpo no completamente humano o anticuerpo no humano producido en una especie no humana.

45 La ruta de administración de la composición farmacéutica está de acuerdo con los métodos conocidos, p.ej., de forma oral, a través de inyección mediante rutas intravenosa, intraperitoneal, intracerebral (intra-parenquimal), intracerebroventricular, intramuscular, intra-ocular, intraarterial, intraportal, o intralesional; mediante sistemas de liberación sostenida o mediante dispositivos de implantación. Las composiciones pueden administrarse mediante inyección de bolo o de forma continua por infusión, o mediante un dispositivo de implantación.

50 La composición puede también administrarse de forma local por medio de la implantación de una membrana, esponja otro material apropiado en que la molécula deseada se ha absorbido o encapsulado. Donde se usa un dispositivo de implantación, el dispositivo puede implantarse en cualquier tejido u órgano adecuado, y la distribución de la molécula deseada puede ser por medio de difusión, bolo de liberación temporizada, o administración continua.

55 También puede ser deseable usar composiciones farmacéuticas de anticuerpo PAC1 humano *ex vivo*. En dichos ejemplos, las células, tejidos u órganos que se han quitado del paciente se exponen a composiciones farmacéuticas de anticuerpo PAC1 humano después de lo cual las células, tejidos y/u órganos se implantan posteriormente de nuevo en el paciente.

En particular, los anticuerpos PAC1 humanos pueden distribuirse implantando ciertas células que se han diseñado genéticamente, usando métodos tales como los descritos en la presente memoria, para expresar y secretar el

polipéptido. Dichas células pueden ser células animales o humanas, y pueden ser autólogas, heterólogas o xenogénicas. Las células pueden immortalizarse. Para disminuir la posibilidad de una respuesta inmunológica, las células pueden encapsularse para evitar la infiltración de los tejidos circundantes. Los materiales de encapsulación pueden ser típicamente recintos o membranas poliméricas semipermeables, biocompatibles, que permiten la liberación del (de los) producto(s) de proteína pero evitan la destrucción de las células por el sistema inmune del paciente o por otros factores perjudiciales de los tejidos circundantes.

Los siguientes ejemplos, que incluyen los experimentos realizados y los resultados conseguidos, se proporcionan por propósitos ilustrativos solo y no se van a construir como limitantes del alcance de las reivindicaciones añadidas.

Ejemplo 1

10 Anticuerpos PAC1

A. Generación de anticuerpos anti-PAC1

Se generaron anticuerpos completamente humanos a través de la inmunización de animales Xenomouse con la proteína de dominio extracelular de PAC1, ADN etiquetado con una etiqueta de epítipo de célula T, células L1.2 que expresan PAC1 humano de longitud completa, y otros antígenos hPAC1 usando métodos estándar, p.ej., sustancialmente como se detalla en la publicación de patente de EE.UU. US 2010-0172895 A1.

B. Cribado de anticuerpos anti-PAC1

Los sobrenadantes de hibridoma se cribaron para la unión a PAC1 y también para la actividad antagonista funcional en un ensayo que detecta su capacidad para bloquear la generación de cAMP mediante la activación de PAC1 con o PACAP (p.ej., PACAP-27 o PACAP-38) o un ligando peptídico exógeno, selectivo (Maxadilán), y después se contrarcribaron frente a los receptores relacionados VPAC1 y VPAC2. Esos sobrenadantes con función y selectividad deseables se secuenciaron y clonaron, se expresaron de forma recombinante, se purificaron, y se probaron de nuevo para la función y selectividad usando métodos estándar, p.ej., sustancialmente como se detalla en la publicación de patente de EE.UU. US 2010-0172895 A1.

C. Selectividad de agonistas de PAC1

Se realizaron experimentos para evaluar la actividad y selectividad de tres agonistas de PAC1 (PACAP, VIP y Maxadilán) frente a los receptores relacionados PAC1, VPAC1 y VPAC2. Los datos de estos experimentos se muestran en la Tabla 7 posterior, y demuestran que PACAP tiene actividad agonista similar en los tres receptores, VIP tiene alguna actividad en PAC1 pero (~10-100x) mayor actividad en VPAC1 y VPAC2, y Maxadilán es altamente selectivo para PAC1 frente a VPAC1 y VPAC2.

30 Tabla 7. Receptores y agonistas de PACAP

Agonista de receptor	CE50 de PAC1 (nM)	CE50 de VPAC1 (nM)	CE50 de VPAC2 (nM)
PACAP	0,03	0,03	0,06
VIP	2,3	0,02	0,08
Maxadilán	0,06	>1000	>1000

Ejemplo 2

Actividad de anticuerpos monoclonales de bloqueo específico de PAC1 en ensayo funcional de cAMP

A. Actividad de anticuerpos anti-PAC1

Se cribaron anticuerpos hPAC1 seleccionados como se describe en la presente memoria en un ensayo de cAMP mediado por PAC1 in vitro para determinar la potencia intrínseca. El ensayo empleó SH-SY-5Y, una línea celular de neuroblastoma humano que expresa de forma endógena hPAC1 (Biedler, J.L., et al., 1978, "Multiple neurotransmitter synthesis by human neuroblastoma cell lines and clones". Cancer Res. 38 (11 Pt 1):3751-7; Lutz, E.M., et al., "Characterization of novel splice variants of the PAC1 receptor in human neuroblastoma cells: consequences for signaling by VIP and PACAP." Mol Cell Neurosci 2006; 31:193-209), y varias líneas celulares que expresan constructos PAC1, VPAC1 y VPAC2 recombinantes que tienen los siguientes números de acceso: PAC1 humano (hPAC1): NM_001118.4; hPAC1 corto (hPAC1 con los residuos de aminoácido 89-109 suprimidos (intervalo usado: 1-88, 110-468)): NM_001199637.1; PAC1 de cino: XM_005549858.1; PAC1 de rata: NM_133511.2; PAC1 de ratón: NM_001025372.2; VPAC1 humano (hVPAC1): NM_004624.3; VPAC2 humano (hVPAC2): NM_003382.4; VPAC2 de rata: NM_017238.1; VPAC2 de ratón: NM_009511.2.

Se cultivaron células SHSY-5Y en una mezcla 1:1 de medio esencial mínimo (MEM) (Invitrogen 11095-072) y mezcla de nutrientes F12 de Ham (Invitrogen 11765-047); suero bovino fetal al 10% (Invitrogen 10099-141), 1X de penicilina-estreptomicina-glutamina (Invitrogen 10378016), y 1X de aminoácidos no esenciales de MEM (Invitrogen 11140-050). Las células PAC1-CHO, PAC1 de rata y PAC1 de cino se cultivaron en medio de Eagle modificado por

- Dulbecco (DMEM) (Gibco cat. núm. 11965), FBS dializado al 10% (Invitrogen 26400044), 1% de aminoácidos no esenciales de MEM (Invitrogen 11140-050); 1% de piruvato sódico (Invitrogen 11360070), 1% de glutamina/pen/estrep (Invitrogen 10378016). Las líneas celulares estables de CHO-Trex-rata y VPAC2R de ratón se cultivaron en medio basal: F12 (Invitrogen 11765-047), P/S/G: 1X (Invitrogen 10378016), FBS inactivado por calor: 10% (Invitrogen 10100147), Blastidina: 5 ug/ml (Invitrogen R21001) e higromicina: 400 ug/ml (Invitrogen 10687010). Las células se indujeron con tetraciclina (Sigma 87128): 3,5 ug/ml, añadir 24 horas antes del ensayo. Las células hPAC1-CHO-K1 (Perkin-Elmer; ES-272-A) se cultivaron en F12 de Ham (Invitrogen 11765-047), FBS al 10% (Invitrogen 10099-141), Pen-Estrep: 1X (Invitrogen 15140122), 400 ug/ml de G418 (Existencias: 50 mg/ml => 8 ml/L de medio) (Invitrogen 10131027), 250 ug/ml de Zeocina (existencias: 100 mg/ml => 2,5 ml/L de medio) (Invitrogen R25005). Se cultivaron células VPAC1/CHO-CRE-BLA (Invitrogen; Agonista: VIP) en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Gibco cat. núm. 11965), FBS dializado: 10% (Invitrogen 26400044), NEAA: 1X (Invitrogen 11140-050), Pen-Estrep: 1X (Invitrogen 15140122), HEPES (pH 7,3): 25 mM (Invitrogen 15630130). Se cultivaron células VPAC2/CHO-CRE-BLA (Invitrogen; Agonista: VIP) como se describe anteriormente para las células VPAC1, con la adición de blastidina: 5 ug/ml (Invitrogen R21001) y genética: 500 ug/ml (G418) (Invitrogen 10131027). Se cultivaron células SK-N-MC en MEM (Invitrogen 11095-072), FBS al 10% (Invitrogen 10099-141), 1X de NEAA (Invitrogen 11140-050), 1X de piruvato sódico (Invitrogen 11360070), 1X de glutamina/pen/estrep (Invitrogen 10378016). Se cultivaron células L6 en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Gibco cat. núm. 11965), suero bovino fetal al 10% (Gibco cat. núm. 10099-141), 1X de glutamina/pen/estrep (Gibco cat. núm. 10378-016).
- Las células se cultivaron bajo las condiciones descritas anteriormente y se cosecharon al 80-90% de confluencia. Las células se disociaron con VERSENE (1:5000, Invitrogen, 15040-060) para las células SHSY5Y; con 0,05% de tripsina-EDTA (1X), rojo de fenol (Invitrogen, 25300054), y se centrifugaron después en una unidad GS-6R de Beckman a 1000 rpm durante 5 minutos a 4°C. Los granulados se suspendieron de nuevo con medio de congelación celular (Invitrogen, 12648010). Las células se contaron entonces usando un Contador de partículas Coulter Z1 y se ajustaron a la concentración deseada (5E6/ml o 2E6/ml), y se almacenaron alícuotas a -80°C o en nitrógeno líquido hasta el uso. Las concentraciones para las células PAC1, hVPAC1/2 CHO fueron 4K/10 µl; las demás a 2K/10 µl; para SKNMC y L6, la concentración fue 1K/10 µl.

- El kit de ensayo de cAMP LANCE Ultra (PerkinElmer, Boston, MA) se usó en el cribado. Los ensayos se realizaron por triplicado en placas de 96 pocillos de la mitad de área Optiplates blancos (Costar 3642) en un volumen total de 40 µL. En pocas palabras, los viales de células congeladas se descongelaron incubando a 37°C en un baño de agua. Las células descongeladas se lavaron una vez con tampón de ensayo (F12, 0,1% de BSA, IBMX 1 mM) y la concentración celular se ajustó a 2K/10 µl. La suspensión celular se distribuyó en alícuotas de 10 µl en las 96 placas blancas de mitad de área. Cinco microlitros de antagonista (p.ej., un anticuerpo anti-PAC1 como se describe en la presente memoria) se añadieron después, y las muestras se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con agitación suave. Cinco microlitros de agonista (p.ej., PACAP38) se añadieron entonces, y las muestras se incubaron durante unos 15 minutos adicionales, de nuevo a temperatura ambiente, con agitación suave. Se añadieron entonces diez microlitros de 4X de disolución de trabajo indicadora de Eu-cAMP y diez microlitros de 4X de disolución de trabajo ULight-anti-cAMP y las muestras se incubaron unos 45 minutos adicionales a temperatura ambiente.
- Las muestras se analizaron en un instrumento EnVision a Em665/615 nM. Los datos se procesaron mediante software GraphPad Prism versión 5/6 (GraphPad Inc., La Jolla, CA) para mostrar el POC (porcentaje de control) como una función de la concentración de anticuerpo anti-PAC1 antagonista probado, y se ajustaron con curvas de regresión no lineal estándar para dar los valores de CI50. El POC se calculó como sigue:

$$POC = 100 \times \frac{\text{Respuesta de agonista con antagonista} - \text{respuesta celular sin agonista y antagonista}}{\text{Respuesta de agonista sin antagonista} - \text{respuesta celular sin agonista y antagonista}}$$

- Todos los anticuerpos descritos en la presente memoria y probados en el ensayo tuvieron actividad CI50 entre aproximadamente 0,1 nM y aproximadamente 200 nM; la mayoría tuvo actividad entre 0,1 nM y 100 nM. Se realizaron experimentos similares usando células recombinantes que expresaban PAC1 de cinomolgo y células de rata que expresaban PAC1 de rata como se describe anteriormente. La CI50 obtenida usando PAC1 humano y cinomolgo fueron similares, mientras que no pareció que los anticuerpos probados reaccionaran uniformemente bien con el PAC1 de rata. Además, las células que expresaban los receptores relacionados hVPAC1 (CRE-Bla-CHO-K1/Invitrogen) y hVPAC2 (-Bla-CHO-K1/Invitrogen) se usaron para evaluar adicionalmente la selectividad de los anticuerpos probados. Ninguno de los anticuerpos probados tuvo actividad inhibidora significativa frente a hVPAC1 o hVPAC2 sobre el intervalo probado (CI50 fue >10.000 nM en todos los casos). Los datos ejemplares se muestran en la Tabla 8, a continuación.

- Tabla 8. Actividad CI50 de anticuerpos anti-PAC1 ejemplares en células que expresan receptores de PAC1, VPAC1 o VPAC2.

ID de Ab	Actividad agonista	CI50 de hPAC1 (nM)	CI50 de hPAC1 corto	CI50 de PAC1 cino (nM)	CI50 de PAC1 de rata (nM)	CI50 de hVPAC1	CI50 de hVPAC2
----------	--------------------	--------------------	---------------------	------------------------	---------------------------	----------------	----------------

ID de Ab	Actividad agonista	CI50 de hPAC1 (nM)	CI50 de hPAC1 corto (nM)	CI50 de PAC1 cino (nM)	CI50 de PAC1 de rata (nM)	CI50 de hVPAC1	CI50 de hVPAC2
01B	>10 μ M	0,4 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 5,0	0,4 $\pm$ 0,1	21,6 $\pm$ 8,3	>10 μ M	>10 μ M
14B	>10 μ M	1,1 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 2,4	0,6 $\pm$ 0,2	16,9 $\pm$ 10,3	>10 μ M	>10 μ M
26B	>10 μ M	2,7 $\pm$ 1,8	8,8 $\pm$ 7,7	1,3 $\pm$ 0,3	>1000	>10 μ M	>10 μ M
29B	>10 μ M	0,9 $\pm$ 0,2	4,7 $\pm$ 2,4	0,5 $\pm$ 0,0	50,7 $\pm$ 2,8	>10 μ M	>10 μ M
39B	>10 μ M	4,6 $\pm$ 2,8	16,7 $\pm$ 11,5	3,9 $\pm$ 1,9	22,5 $\pm$ 9,0	>10 μ M	>10 μ M

Las diferencias en CI50 entre los receptores de PAC1 humano y VPAC1 y VPAC2 humanos ilustra la alta selectividad de estos anticuerpos por el PAC1 sobre los receptores relacionados.

Ejemplo 3

5 Ensayos de unión a radioligando para la determinación de Ki de los anticuerpos bloqueantes del receptor

Los anticuerpos PAC-1 marcados con ¹²⁵I (para el ensayo de unión a PAC1) o PEG-PACAP38 marcado con ¹²⁵I (para el ensayo de unión a PACAP38), ambos obtenidos de Perkin Elmer (Billerica, MA), y las membranas celulares preparadas a partir de CHO AequeScreen hPAC-1 (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Boston, Massachusetts) se usaron para los experimentos de unión a radioligando en presencia de diversas concentraciones de los anticuerpos de prueba para determinar los correspondientes valores Ki.

Preparación de la membrana celular

Se cultivaron células hasta confluencia en matraces 40xT225 en F12 de Ham, FBS al 10%, 100 μ g/ml de estreptomycin, 400 μ g/ml de G418 (selección de expresión del receptor) y Zeocina (selección de expresión de AequeScreen). Los matraces se lavaron 1x con PBS libre de Ca/Mg. El PBS se quitó completamente. Se añadieron 5 ml de VERSENE a cada matraz y se esperó aproximadamente 5 min. Los matraces se golpearon suavemente en el lateral y todas las células se sacaron. La suspensión de VERSENE/célula de todos los matraces se transfirieron a tubos cónicos de 50 ml y se pusieron en hielo. Para recoger cualquier célula que quedara, los matraces se enjuagaron con PBS frío con hielo, sin Ca/Mg, con inhibidores de proteasa y la disolución se añadió a las células en los tubos. Los tubos se rotaron a 1000 rpm durante 10 min. Los granulados se almacenaron a -80°C.

El día de la preparación de la membrana, los granulados celulares se pesaron y se disolvieron en hielo. Los granulados se suspendieron de nuevo en (10 ml/gramo de granulado) TrisHCl 10 mM, pH 7,4, EDTA 1 mM, inhibidores de proteasa Roche (1 comprimido/50 ml) y se homogeneizaron mediante 30 golpes con el homogeneizador dounce motorizado. Los homogeneizados celulares se centrifugaron a 2500 rpm (~1000g) durante 10 min a 4°C. Los sobrenadantes se transfirieron a un tubo centrífugo de Beckman y se mantuvieron en hielo. Los granulados se homogeneizaron de nuevo con 15 ml del tampón y la etapa de rotación se repitió. Ambos sobrenadantes se combinaron y se centrifugaron a 48.400g durante 30 min. Los granulados se suspendieron de nuevo en 15 ml de tampón y se atravesaron por una jeringa de 18G para romper el granulado. Los granulados se homogeneizaron mediante 20 golpes y se centrifugaron a 48.400g durante 30 min. Los granulados se suspendieron de nuevo en ~6 ml de tampón de unión a PACAP sin BSA (Tris HCl 20 mM, MgSO₄ 5 mM + Inhibidores de proteasa). Los granulados se suspendieron de nuevo usando una jeringa de 18G, se homogeneizaron con homogeneizador dounce, se hicieron alícuotas y se almacenaron a -70°C. La concentración de proteína de membrana total se determinó con un ensayo de proteína BCA de microplaca (Pierce).

Ensayo de unión

El ensayo de unión a PAC1 se puso a temperatura ambiente en placas de 96 pocillos que contenían: 120 μ l de tampón de unión (Tris-HCl 20 mM, pH 7,5, MgSO₄ 5,0 mM, NaCl 150 mM, BSA al 0,1% (Sigma), 1 comprimido de CompleteTM/50 ml de tampón (un inhibidor de proteasa)); 10 μ l de compuesto de ensayo (20X); 50 μ l de suspensión de membrana de CHO de PAC1 humano (0,2 μ g por pocillo); y 20 μ l de cualquier anticuerpo ¹²⁵I-PAC-1 (10X; para el ensayo de unión a PAC1) o ¹²⁵I-PEG-PACAP 38 (10X; para el ensayo de unión a PACAP38).

La unión no específica se determinó añadiendo 10 μ l de (20X) PACAP 6-38 20 μ M en las placas designadas. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación a 60 rpm, y después los contenidos de cada pocillo se filtraron sobre placas de filtro de 96 pocillos GF/C tratadas con polietilénimina (PEI) al 0,5% (durante al menos dos horas). Las placas de filtro GF/C se lavaron cinco veces con Tris 50 mM frío con hielo, pH 7,5 y se secaron en un horno a 55°C durante 1 hora. Los fondos de las placas GF/C se sellaron entonces. Se añadieron 40 μ l de MicroscintTM 20 a cada pocillo, las partes superiores de las placas GF/C se sellaron con TopSealTM-A (una película de sellado adhesivo de presión), y las placas GF/C se contaron con TopCount NXT (Packard). Los datos se analizaron usando Prism (GraphPad Software Inc.).

Los datos ejemplares que muestran los valores Ki obtenidos como se describe anteriormente se muestran en la Tabla 9, a continuación. Los datos del ensayo de unión a PAC1 se muestran con los anticuerpos PAC-1 marcados con ¹²⁵I indicados en diferentes columnas, y los anticuerpos de prueba como se muestran en diferentes filas. Las

muestras de diferentes lotes de producción se trataron con algunos de los anticuerpos de prueba, como se muestra (01A, 26A, 39A). Los resultados indican que los anticuerpos anti-PAC1 probados que tienen actividad biológica en el ensayo de cAMP descrito en el Ejemplo 2 compiten con la unión de un agonista de PAC1 (PEG-PACAP38 marcado con ¹²⁵I), y también compite con otro para el mismo epítipo o similar en hPAC1.

Tabla 9

	Ki [nM]									
PACAP 38			0,51		0,25		0,46			
PACAP 6-38	4,98	4,08	7,74	2,51	6,26	2,06	4,05	2,39	2,78	4,91
	125I Ab									
ID de anticuerpo	01B	14A	14B	26A	26B	28A	29A	29B	39A	39B
01B	0,08		0,04		0,06			0,07		0,05
14A	0,16	0,05	0,12	0,05	0,11			0,07	0,04	0,08
14B	0,18		0,08		0,05			0,10		0,06
26A		0,08		0,06					0,07	
26B	0,22		0,21		0,10			0,06		0,09
28A						<0,01	0,04			
29A	0,13	0,07	0,10	0,03	0,11		0,04	0,09	0,06	0,08
29B	0,14		0,08		0,07			0,08		0,05
39A		0,20		0,13					0,16	
39B	0,18		0,17		0,25			0,11		0,16
01A lote1		0,03		0,02					0,03	
01A lote2	0,13		0,11		0,07			0,09		0,07
03A						0,01	0,14			
05A						0,02	0,03			
13A		0,07		0,05		0,02	0,04		0,07	
26A lote1	0,13		0,07		0,05			0,08		0,05
26A lote2	0,09		0,09		0,09			0,06		0,06
38A		0,07		0,07					0,11	
39A lote1	0,30		0,24		0,17			0,08		0,20
39A lote2	0,15		0,43		0,14			0,14		0,18

Ejemplo 4

KD de unión medida por Kinexa

A. Experimentos que usan células enteras que expresan hPAC1.

La unión de anticuerpo anti-Pac1 con células CHOK1/huPac1 se probaron en KinExA. En pocas palabras, el Biosoporte UltraLink (Pierce cat. núm. 53110) se pre-recubrió con anti-huFc de cabra (Jackson Immuno Research cat. núm. 109-005-098) y se bloqueó con BSA. Se incubaron 10 pM, 30 pM, 100 pM y 300 pM de anticuerpo anti-Pac1 con diversa densidad ($1,7 \times 10^5$ - 9×10^6 células/mL) de células CHOK1 que expresan huPac1 en medio F12 que contenía FBS al 1% y azida sódica al 0,05%. Las muestras que contenían anticuerpo anti-Pac1 y células completas se incubaron con rotación a temperatura ambiente durante 4 horas antes de la centrifugación a 220g de 5 minutos a 4°C para separar las células completas de los complejos de célula-anticuerpo anti-Pac1 del anticuerpo anti-Pac1 no unido. Los sobrenadantes que contenían anticuerpo anti-Pac1 libre se filtraron a través de un filtro de 0,22 µm antes de cargarlos en las perlas recubiertas con anti-huFc de cabra en KinExA. La cantidad de anticuerpo anti-Pac1 unido a la perla se cuantificó mediante anticuerpo anti-huIgG (H+L) marcado fluorescente (Alexa Fluor 647) (Jackson Immuno Research cat. núm. 109-605-088). La señal de unión es proporcional a la concentración de anticuerpo anti-Pac1 libre en disolución a cada densidad celular. La constante de disociación en equilibrio (KD) se estimó mediante el análisis de n-curva en software KinExATM Pro (Sapidyne Instruments, Inc., Boise, ID).

B. Experimentos usando el dominio extra-celular hPAC1 (ECD; hPAC1 1-135).

- La unión de Abs anti-Pac1 con huPac1(1-135)::6xHis se probó en KinExA. En pocas palabras, el Biosoporte UltraLink (Thermo Fisher Scientific cat. núm. 53110) se pre-recubrió con huPac1 (1-135)::6xHis y se bloqueó con BSA como se describe anteriormente. Se incubaron 30, 100 y 300 pM de Ab con diversas concentraciones de huPac1 (1-135)::6xHis a temperatura ambiente durante al menos 8 horas antes de ensayar las perlas recubiertas con huPac1 (1-135)::6xHis. La cantidad del Ab unido a la perla se cuantificó mediante anticuerpo anti-hulgG de cabra (H+L) marcado fluorescente (DyLight 649) (Jackson Immuno Research cat. núm. 109-495-088). La señal de unión es proporcional a la concentración de Ab libre en el equilibrio de unión. La constante de disociación en equilibrio (KD) se obtuvo a partir de regresión no lineal de las curvas de competición usando un modelo de unión homogéneo de un sitio (software KinExATM Pro).
- Un compendio de las constantes de disociación en equilibrio para las muestras probadas que se unen con célula CHOK1/huPac1 y huPac1 (1-135)::6xHis se muestran en la Tabla 10, a continuación (promedio seguido por (intervalo)).

Tabla 10

ID de Ab	KD (IC del 95%) a huPAC1 célula completa (pM)	KD (IC del 95%) a huPAC1 ECD (pM)
01B	12 (7 - 21)	
03A	126 (84 - 206)	21 (16 - 28)
13A	12 (7 - 20)	26 (23 - 28)
14A	17 (7 - 43)	16 (7 - 30)
14B	17 (7 - 40)	
26A	21 (12 - 37)	83 (62 - 109)
26B	41 (25 - 72)	
29A	13 (7 - 28)	28 (25 - 32)
29B	15 (8 - 30)	
38A	16 (9 - 29)	17 (14 - 21)
39A	36 (19 - 77)	39 (33 - 46)
39B	75 (42 - 147)	

15 Ejemplo 5

Ensayo de fagocitosis de plaquetas

Para abordar cualquier disminución de plaquetas inducida por el receptor Fc gamma potencial, un subconjunto de los anticuerpos descritos en la presente memoria se probó en un Ensayo de fagocitosis.

A. Preparación de leucocitos de sangre periférica (PBL) y plaquetas

- Se prepararon plaquetas tanto humanas como cinomolgas como se describe anteriormente (Semple, J.W. et al., Blood (2007) 109:4803-4805). En resumen, se centrifugaron muestras de sangre completa de donantes cinomolgos sanos a 170 x g durante 15 minutos sin frenar. El plasma rico en plaquetas (PRP) se recogió de la capa superior. Las capas del fondo de la muestra se centrifugaron a 2000 x g durante 10 minutos para obtener la capa de plasma pobre en plaquetas (PPP) y la capa leucoplaquetaria. Las plaquetas en la fracción PRP se marcaron con Cell Tracker Green CMFDA 20 µM durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las plaquetas marcadas se lavaron con PBS, se suspendieron de nuevo en RPMI-1640 con FBS al 10%, y se ajustaron a una concentración de 1×10^8 células/mL. Se prepararon PBL a partir de la capa leucoplaquetaria obtenida del mismo donante. Los eritrocitos se lisaron con BD Pharm-lyse siguiendo el protocolo proporcionado por el vendedor. Después de lisar, los PBL se lavaron dos veces con RPMI-1640 con FBS al 10% y la concentración final se ajustó a 5×10^6 células/ml.

30 B. Ensayo de fagocitosis

- La reacción de fagocitosis se inició incubando 100 µL de cada una de las plaquetas marcadas con CMFDA y PBMC con artículos de prueba en la oscuridad. Después de seis horas de incubación, la reacción se paró poniendo las placas en hielo. La fluorescencia extracelular se desactivó incubando 2 minutos con azul de tripano al 0,1%. Después de lavar dos veces con PBS frío con hielo, las células se incubaron con yoduro de propidio y anti-CD14 durante 30 minutos a 4°C. Después de lavar, las células se analizaron mediante un Citómetro de flujo BD LSRII (Figura 2). En base a las experiencias anteriores, los monocitos que fagocitan plaquetas tienen valores de intensidad de fluorescencia media de CMFDA de al menos 2 veces o más que los controles negativos (o a-SA o a-DNP) (2).

- Los datos ejemplares se muestran en la Tabla 11, a continuación. Los resultados muestran que ninguna de las variantes de IgG1 aglucosiladas probadas (anticuerpos que terminan con "B" o "C", aunque solo los "B" se probaron en este estudio) activaron las plaquetas en la sangre completa humana o cinomolga cuando se probaron a concentraciones de anticuerpo hasta 14 mg/mL. De forma similar no se vio efecto en la fagocitosis de plaquetas in vitro hasta e incluyendo la mayor concentración probada (3 mg/ml). No se notó activación neutrófila in vitro en ninguna concentración probada.

Tabla 11

ID de Ab	Plaqueta de cino	Plaqueta humana
01A	Positiva a 3 mg/ml	Positiva a 0,3 mg/ml
01B	Negativa	Negativa
13A	Positiva a 0,1 mg/ml	Positiva a 0,3 mg/ml
14A	Positiva a 0,3 mg/ml	Positiva a 0,3 mg/ml
14B	Negativa	Negativa
26A	Positiva a 0,3 mg/ml	Positiva a 1 mg/ml
26B	Negativa	Negativa
29B	Negativa	Negativa
39A	Positiva a 0,1 mg/ml	Positiva a 1 mg/ml
39B	Negativa	Negativa

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AMGEN INC.

<120> ANTICUERPOS PAC1 HUMANOS

<130> A-1804-PCT

5 <140>

< 141>

<150> documento 61/792.678

< 151> 15-03-2013

<160> 262

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

< 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

15 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: polinucleótido LC-01 sintético"

<400> 1

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc aggtatttaa attggtatca acagaaacca 120

gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg gatcccatca 180

aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240

gaagattttg caacttactt ctgtcaacag agttacagtc ccccatcac tttcggccct 300

gggaccaaag tggatatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

20 <210> 2

< 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

25 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la Secuencia Artificial: polinucleótido LC-02 sintético"

<400> 2

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc	60
atcacctgcc gggccagtca gagcattggt agtagcttac actggtacca gcagaaacca	120
gatcagtcctc caaagctcct catcaagtat gcttccagtc ccttgctcagg gatcccctcg	180
aggttttagtg gcagtggatc tgggacacat ttcaccctca ccatcaatag cctggaagct	240
gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag agtagtcgtt taccattcac tttcggccct	300
gggaccaaag tggatatcaa acgaacggtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 3

< 211> 642

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-03 sintético"

10 <400> 3

gatatccagc tcaactcaatc gccatcattt ctctccgctt cggtaggcga ccgggtcacg	60
atcacatgca gggcgtcgca aagcattggg aggtcgttgc attggtatca gcagaaacct	120
ggaaaggccc cgaaacttct gatcaaatac gcacacaaa gcttgagcgg tgtgccgtcg	180
cgcttctccg gttccggaag cggaacggaa ttcacgctta caatctcctc actgcagccc	240
gaggatttgc cgacctatta ctgtcaccag tcatccagac tcccgtttac ttttgccct	300
gggaccaagg tggacattaa gcgtacggtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 4

< 211> 642

< 212> ADN

15 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-04 sintético"

<400> 4

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgcc gggccagtca gagcgttggt cgtagtttac actggtacca tcagaaacca      120
gatcagtcctc caaagctcct catcaagtat gcttcccagt ccttatcagg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtgatc tgggacagat ttcaccctca ttatcaatag cctggaagct      240
gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag agtagtcggt taccattcac ttctggccct      300
gggaccaaag tggatatcaa acgaacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

5 <210> 5

< 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

10 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-05 sintético"

<400> 5

```

gatatccagc tcaactcaatc gccatcattt ctctccgctt cggtaggcga ccgggtcacg      60
atcacatgca gggcgtcgca aagcattggg aggtcggtgc attggtatca gcagaaaccc      120
ggaaaggccc cgaaacttct gatcaaatac gcatacacia gcttgagcgg tgtgccgtcg      180
cgcttctccg gttccggaag cggacggaa ttcacgctta caatctcctc actgcagccc      240
gaggatttgc cgacctatta ctgtcaccag tcatccagac tcccgtttac ttttggccct      300
gggaccaagg tggacattaa gcgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

<210> 6

15 < 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-06 sintético"

5 <400> 6

```

gatatccagc tcactcaatc gccatcatTT ctctccgctt cggtaggcga ccgggtcacg      60
atcacatgca gggcgctcga aagcattggg aggtcgttgc attggtatca ccagaaaccc      120
ggaaaggccc cgaacttct gatcaaatac gcatcacaaa gcttgagcgg tgtgccgtcg      180
cgcttctccg gttccggaag cggaacggaa ttcacgctta tcatctcctc actgcagccc      240
gaggatttcg cgacctatta ctgtcaccag tcatccagac tcccgtttac ttttgccct      300
gggaccaagg tggacattaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

<210> 7

< 211> 642

< 212> ADN

10 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-07 sintético"

<400> 7

```

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc      60
atcacctgcc gggccagtca gagcgttggt cgtagtttac actggtacca gcagaaacca      120
gatcagtcct caaagctcct catcaagtat gcttccagc ccttatcagg ggtcccctcg      180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ctatcaatag cctggaagct      240
gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag agtagtcgtt taccattcac tttcgccct      300
gggaccaaag tggatatcaa acgaacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca      360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat      420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag      480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg      540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc      600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt                          642

```

15

<210> 8

< 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

5 < 221> fuente

< 223> / nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-08 sintético"

<400> 8

gagatcgtac ttactcagtc acccgccaca ttgtccctga gcccggtga acgggcgacc	60
ctcagctgcc gagcatccca gtccgtcgga cgatcattgc actggtacca aaaaaaccg	120
ggccaggccc ccagacttct gatcaagtat gcgtcacaga gcttgctggg tattcccgct	180
cgcttttcgg ggtcgggatc cgggacagat ttcacgctca caatctcctc gctggaaccc	240
gaggacttcg cggctacta ttgtcatcag tcatcgaggt tgcctttcac gtttgacca	300
gggaccaagg tggacattaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag	480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg	540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc	600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt	642

<210> 9

10 < 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

15 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-09 sintético"

<400> 9

gagatcgtac ttactcagtc acccggcaca ttgtccctga gcccggtga acgggcgacc	60
ctcagctgcc gagcatccca gtccgtcgga cgatcattgc actggtacca aaaaaaccg	120
ggccaggccc ccagacttct gatcaagtat gcgtcacaga gcttgctggg tattcccgat	180
cgcttttcgg ggtcgggatc cgggacagat ttcacgctca caatctcccg actggaaccc	240
gaggacttcg cgacctacta ttgtcatcag tcatcgaggt tgcctttcac gtttgacag	300
gggaccaagg tggagattaa gcgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcca	360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat	420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 10

< 211> 642

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-10 sintético"

<400> 10

gaaattgtgc tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaagga gaaagtcacc 60
atcacctgcc gggccagtca gagcattggt cgtagtttac actggtacca gcagaaacca 120
gatcagtcct caaagctcct cttcaagtat gcttcccagt cttatcagg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca caatcaatag cctggaagct 240
gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag agtagtcgtt taccattcac tttcggccct 300
gggaccaaaag tggatatcaa acgaacggtg gctgcacat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgct agcgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
10 ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 11

< 211> 642

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

15 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-11 sintético"

<400> 11

gatatccagc tcaactcaatc gccatcatth ctctccgctt cggtaggcga ccgggtcacg 60
atcacatgca gggcgtcgca aagcattggg aggtcgttgc attggtatca gcagaaaccc 120
ggaaaggccc cgaacttctt gttcaaatac gcatcacaaa gcttgagcgg tgtgccgtcg 180
cgcttctccg gttccggaag cggaaacggaa ttcacgctta caatctctc actgcagccc 240
gaggatttgc cgacctatta ctgtcaccag tcatccagac tcccgtttac ttttgccct 300

gggaccaagg tggacattaa gcgtacggtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 12

< 211> 642

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-12 sintético"

10 <400> 12

gaaattgtgt tgacgcagtc gccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcattcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtaacagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgtg ttactgtcag aggtatggta gctcacggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgaactgtg gctgcacccat ctgtcttcat cttcccgcca 360
tctgatgagc agttgaaatc tggtaaccgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 13

< 211> 657

< 212> ADN

15 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-13 sintético"

<400> 13

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120

ES 2 770 976 T3

```
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgctct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgcaaato 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaactct acaaactcca 300
ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagacccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
```

<210> 14

< 211> 657

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-14 sintético"

10 <400> 14

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctctgctct atttgggttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaato 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggggt tattactgca tgcaaactct acaaactcca 300
ttcactttcg gccctgggac caaagtggat atcaaacgta cggtaggctgc accatctgtc 360
ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420
ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480
tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540
agcagacccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgctgcgaa 600
gtcaccatc agggcctgag ctgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgt 657
```

<210> 15

< 211> 645

< 212> ADN

15 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-15 sintético"

<400> 15
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gactgttagc aggagctact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcgtggt ttactgtcag cagtttggtg gctcaccgtg gacgttcggc 300
caagggacca aggtggaaat caaacgtacg gtggctgcac catctgtctt catcttcccg 360
ccatctgatg agcagttgaa atctggaact gcctctgttg tgtgcctgct gaataacttc 420
tatcccagag aggccaaagt acagtggaag gtggataacg ccctccaatc gggtaactcc 480
caggagagtg tcacagagca ggacagcaag gacagcacct acagcctcag cagcaccctg 540
acgctgagca aagcagacta cgagaaacac aaagtctacg cctgcgaagt caccatcag 600
ggcctgagct cgtccgtcac aaagagcttc aacaggggag agtgt 645

<210> 16

< 211> 660

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-16 sintético"

<400> 16

gacatcgtga tgaccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggga gagggccacc 60
atccattgca agtccagcca gaatgtttta tacagctcca acaataagaa cttcttaact 120
tggtaccagc agaaaccagg acagccccct aaactgctca tttaccgggc atctaccggg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacggattt cactctcact 240
atcagcagtc tgcaggctga agatgtggca gtttatttct gtcagcaata ttatagtgt 300
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatataaac gtacgggtggc tgcaccatct 360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc 420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc 480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc 540
ctcagcagca ccctgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc 600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt 660

10

<210> 17

< 211> 660

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-17 sintético"

<400> 17

gacatcgtga	tgacccagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	ctctgggcga	gaggaccacc	60
atcaagtga	agtccagcca	gagtgtttta	tacagatcca	acaataacaa	cttcttagct	120
tggtaccagc	agaaaccagg	acagcctcct	aagctgctca	tttattgggc	atctaccggg	180
gaatccgggg	tccctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgcaggctga	agatgtggct	gtttatttct	gtcagcaata	ttatatttct	300
ccgctcactt	tcggcggagg	gaccaaggtg	gagatcaaac	gtacgggtggc	tgcaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtga	taacgccctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtacccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 18

5 < 211> 660

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

10 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-18 sintético"

<400> 18

gacatcgtga	tgacccagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	ctctgggcga	gagggccacc	60
atcaactgca	agtccagcca	gagtgtttta	tacagttcca	acaataagca	ctacttagct	120
tggtaccggc	agaaaccagg	acagcctcct	aaactgctca	tttacagggc	atctaccggg	180
gaatccgggg	tccctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgcagcctga	agatgtggca	gtgtattact	gtcagcaata	ttatagttct	300
ccattcactt	tcggccctgg	gaccaaagtg	gatatcaaac	gtacgggtggc	tgcaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaagggtga	taacgccctc	480
caatcgggta	actcccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
gaagtacccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 19

< 211> 660

15 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-19 sintético"

<400> 19

gacatcgtga	tgacccagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	ctctgggcga	gagggccacc	60
atccactgca	agtccagcca	gagtgtttta	tacagctcca	acaataagaa	cttcttaact	120
tggtaccagc	agaaaccagg	acagcctcct	aaacttctca	tttaccgggc	atctaccggg	180
gaatccgggg	ttcctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgagggtga	agatgtggca	gtttatttct	gtcagcaata	ttatagtgt	300
ccattcactt	tcggccctgg	gaccagagt	gatatcaaac	gtacgggtggc	tgaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgcctc	480
caatcgggta	actccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
5 gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 20

< 211> 660

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-20 sintético"

<400> 20

gacatcgtga	tgactcagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	ctctgggcga	gagggccacc	60
atccactgca	agtccagcca	gagtgtttta	tacagctcca	acaataggaa	cttcttaagt	120
tggtaccagc	agaaaccagg	acagcctcct	aaactgctca	tttaccgggc	atctaccggg	180
gaatccgggg	tccctgaccg	attcagtggc	agcgggtctg	ggacagattt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgagggtga	agatgtggca	gtttatttct	gtcagcaata	ttatagtgt	300
ccattcactt	tcggccctgg	gaccacagt	gatatcaaac	gtacgggtggc	tgaccatct	360
gtcttcatct	tcccgccatc	tgatgagcag	ttgaaatctg	gaactgcctc	tgttgtgtgc	420
ctgctgaata	acttctatcc	cagagaggcc	aaagtacagt	ggaaggtgga	taacgcctc	480
caatcgggta	actccagga	gagtgtcaca	gagcaggaca	gcaaggacag	cacctacagc	540
ctcagcagca	ccctgacgct	gagcaaagca	gactacgaga	aacacaaagt	ctacgcctgc	600
15 gaagtcaccc	atcagggcct	gagctcgccc	gtcacaaaga	gcttcaacag	gggagagtgt	660

<210> 21

< 211> 660

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido LC-21 sintético"

<400> 21

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc	60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacagtcca acaataagaa ctacttagct	120
tggtaccggc agaaaccagg acagcctcct aagctgtca ttacagggc atctaccgg	180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc	240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtgtatcact gtcagcaata ttatagtctt	300
ccattcactt tcggccctgg gaccaaagtg gatataaac gtacgggtggc tgcaccatct	360
gtcttcatct tcccgccatc tgatgagcag ttgaaatctg gaactgcctc tgttgtgtgc	420
ctgctgaata acttctatcc cagagaggcc aaagtacagt ggaaggtgga taacgccctc	480
caatcgggta actcccagga gagtgtcaca gagcaggaca gcaaggacag cacctacagc	540
ctcagcagca ccttgacgct gagcaaagca gactacgaga aacacaaagt ctacgcctgc	600
gaagtcaccc atcagggcct gagctcgccc gtcacaaaga gcttcaacag gggagagtgt	660

<210> 22

< 211> 1347

10 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-01 sintético"

15 <400> 22

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctgcagac cctctcactc	60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctacttgga ctggatcagg	120
cagtcccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat attacaggtc caagtgtct	180
aatcattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca accccgacac gtccaagagc	240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca	300
agaggaacgt ggaacagct atgggttcctt gaccactggg gccagggaac cctggtcacc	360
gtctctagt cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc	420

ES 2 770 976 T3

acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg 480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
acccagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggagagaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggagagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tccatgctg 1200
gactccgacg gtccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 23

< 211> 1359

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-02 sintético"

<400> 23

caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctgggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60
acctgtgcca tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctacttgga ctggatcagg 120
cagtcgccat cgagagggcct tgagtggctg ggaaggacat attacaggtc caagtgtct 180
aatcattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca accccgacac gtccaagagc 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggtgtgta ttactgtgca 300
agaggaacgt ggaacagct atgggttcctt gaccactggg gccagggaa cctggtcacc 360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 420
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccgggtg 480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 540

10

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 600
 acccagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 660
 gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 720
 ctgggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 780
 cggaccctcg aggtcacatg cgtgggtggtg gacgtgagcc acgaagaccg tgaggtcaag 840
 ttcaactggt acgtggacgg cgtgggaggtg cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag 900
 cagtacggca gcacgtaccg tgtggtcagc gtctcaccg tcctgcacca ggactggctg 960
 aatggcaagg agtacaagtg caaggctctc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1020
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1080
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 1140
 agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccag 1200
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1260
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1320
 cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1359

<210> 24

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-03 sintético"

<400> 24

cagggtcagt tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatgcca tacactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atctcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac 300
 gatcttttga ctggttacct cgactactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360
 gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtg 480
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 10 aaatgttgtg tcgagtgcc cccgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720

ES 2 770 976 T3

```

ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc      780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc      840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt      900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc      960
aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaggg      1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac      1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg      1140
gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac      1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac      1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc      1320
tcctgtctc cgggtaaa

```

<210> 25

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-04 sintético"

<400> 25

```

caggtgcagt tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatgcca taaactgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atctcatatg atggaagtaa taaatactat      180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac      300
gatcttttga ctgggttacc cgactactgg ggccaggga cctgggtcac cgtctcctca      360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg      420
ggcacagcgg cctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca      540
ggactctact cctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga      720
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc      780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      840

```

10

ES 2 770 976 T3

tacgtggacg gcgaggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc	900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	960
gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag	1080
atgaccaaga accagggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350

<210> 26

<211> 1350

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-05 sintético"

<400> 26

cagggtgcagt tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt tactatgcc aacactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctagagtg ggtggcagtt atctcatatg atggaagtaa taaatactat	180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac	300
gatcttttga ctgggttacc cgactactgg ggcagggaa ccctgggtcac cgtctcctca	360
gcctcgacga aggggcccgc cgtatttccg ctgcccct cgtcgaagtc aacttcggga	420
gggaccgcgg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc	480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcgggtatt gcagtcctcc	540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgccagct ccagcttggg gaccagacg	600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaacgg	660
aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg caccgagct gttgggagga	720
ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca	780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg	840
tatgtggacg gagtcagagt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg	900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa	960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aaccatctcc	1020

10

ES 2 770 976 T3

	aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccccaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa	1080
	atgacaaaaa accagggtgc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata	1140
	gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt aaaaaaac acctccggtc	1200
	ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagtggt	1260
	caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg	1320
	cagaaatcat tgtcgctcag ccccggtaaa	1350
	<210> 27	
	< 211> 1338	
	< 212> ADN	
5	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-06 sintético"	
	<400> 27	
	cagggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggagggtc cctgcgactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccgggct	120
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat	180
	gcagagtcagc tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat	240
	ctgctaataga acagcctgag agctgaggac acggctctgt tttactgtgc gagaggatac	300
	gatgttttga ctggttaccc cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca	360
	gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
	agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
	tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca	540
	ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	600
	tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
	aatgttgtg tcgagtgccc accgtgccc gacacacctg tggcaggacc gtcagtcttc	720
	ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc	780
	gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggtc cgtggacggc	840
	gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	900
	gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
	aaggctctca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaagg	1020
	cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080
10	caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg	1140

	gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1200
	ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1260
	gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1320
	tcctgtcttc cgggtaaa	1338
	<210> 28	
	< 211> 1350	
	< 212> ADN	
5	< 213> Secuencia artificial	
	<220>	
	< 221> fuente	
	< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-07 sintético"	
	<400> 28	
	caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccgggct	120
	ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat	180
	gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat	240
	ctgctaataga acagcctgag agctgaggac acggctctgt ttactgtgc gagaggatac	300
	gatgttttga ctgggttacc cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca	360
	gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg	420
	ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg	480
	tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca	540
	ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
	tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
	aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
	ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccctc	780
	gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
	tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc	900
	agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag	960
	gagtacaagt gcaagggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc	1020
	aaagccaaag ggagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	1080
	atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
	gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200
	ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
10	cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag	1320
	cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350
	<210> 29	

< 211> 1350

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

5 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-08 sintético"

<400> 29

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccgggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat	180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat	240
ctgctaataga acagcctgag agctgaggac acggctctgt ttactgtgc gagaggatac	300
gatgttttga ctggttaccg cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca	360
gcctcgacga aggggccgtc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga	420
gggaccgcgg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc	480
tgggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcgggtatt gcagtcctcc	540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg	600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaacgg	660
aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cacccgagct gttgggagga	720
ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca	780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg	840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg	900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa	960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aaccatctcc	1020
aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccctaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa	1080
atgacaaaaa accagggtgc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatatac	1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc	1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaaggtgg	1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg	1320
cagaaatcat tgtcgctcag ccccggtaaa	1350

<210> 30

10 < 211> 1338

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-09 sintético"

<400> 30

cagggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctgcgactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agatttgcca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtt	atatcatatg	atggaggaaa	taaatactat	180
gcagagtcgg	tgaagggccg	gttcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacctgaat	240
ctgctaataa	acagcctgag	agctgaggac	acggctctgt	tttactgtgc	gagaggatac	300
gatgttttga	ctgggttacc	cgactactgg	ggccagggaa	ccctggtcac	cgtctcctca	360
gcttccacca	agggcccatc	cgtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	420
agcacagccg	ccctgggctg	cctgggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggg	gacgggtgctg	480
tggaaactcag	gcgctctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cagctgtcct	acagtcctca	540
ggactctact	ccctcagcag	cgtgggtgacc	gtgccctcca	gcaacttcgg	caccagacc	600
tacacctgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagac	agttgagcgc	660
aaatgttgtg	tgcagtggcc	accgtgccc	gcaccacctg	tggcaggacc	gtcagttctc	720
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccctc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagacccc	gaggtccagt	tcaactggta	cgtggacggc	840
gtggaggtgc	ataatgccaa	gacaaagcca	cgggaggagc	agttcaacag	cacgttccgt	900
gtggtcagcg	tcctcaccgt	tgtgcaccag	gactggctga	acggcaagga	gtacaagtgc	960
aaggtctcca	acaaaggcct	cccagcccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	aaccaaaggg	1020
cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccctg	cccccatccc	gggaggagat	gaccaagaac	1080
caggtcagcc	tgacctgcct	gggtcaaaggc	ttctacccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	1140
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacac	ctcccatgct	ggactccgac	1200
ggctccttct	tcctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	1260
gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	1320
tcctgtctc	cgggtaaa					1338

<210> 31

5 < 211> 1350

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

10 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-10 sintético"

<400> 31

ES 2 770 976 T3

```

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc      60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct      120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat      180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat      240
ctgctaataa acagcctgag agctgaggac acggctctgt ttactgtgc gagaggatac      300
gatgttttga ctggttaccc cgactactgg gggcaggga ccctggtcac cgtctcctca      360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccc cctccaagag cacctctggg      420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgcg      480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca      540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc      600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc      660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc cctgcccag cacctgaact cctgggggga      720
ccgtcagtc tctcttccc cccaaaacc aaggacacc tcatgatctc ccggaccct      780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc      900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag      960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgagaa aacctctcc      1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag      1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc      1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg      1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg      1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg      1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa      1350

```

<210> 32

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-11 sintético"

<400> 32

ES 2 770 976 T3

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
 gcagagtcag tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat 240
 ctgctaataga acagcctgag agctgaggac acggctctgt tttactgtgc gagaggatac 300
 gatgttttga ctgggttacc cgtactactg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360
 gcctcgacga agggggccgtc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
 gggaccgagg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
 tgggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc 540
 ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg 600
 tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aataactaagg tagataagaa agtagaaccg 660
 aagagctgag acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg caccgagct gttgggagga 720
 ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacagct tgatgatttc gcgcactcca 780
 gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
 tatgtggacg gtagtcaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
 tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
 gaatacaagt gcaaggtgtc gaacaaggcc ctccctgcc ctatcgagaa aaccatctcc 1020
 aaagcgaagg ggcagccgag agaaccctca gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
 atgacaaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
 gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc 1200
 ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagggtg 1260
 caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
 cagaaatcat tgcgctcag ccccggtaaa 1350

<210> 33

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-12 sintético"

<400> 33

caggtgcagc tggtagagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180

10

ES 2 770 976 T3

gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctctgt tttactgtgc gagaggatac 300
gatgttttga ctggttacc cactactgg gccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag caccctccgag 420
agcacagccg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtccctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatgttgtg tcgagtggcc accgtgccc gacacacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 34

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-13 sintético"

<400> 34

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctctgt tttactgtgc gagaggatac 300

10

ES 2 770 976 T3

gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccaggga ccttgggtcac cgtctcctca 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccttgggctg ccttgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 480
tggaactcag gcgcctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 540
ggactctact cctcagcag cgttgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccc ccttggccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cagcaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
ctggactccg acggtctcct ctctctctat agcaagctca ccttggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 35

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-14 sintético"

<400> 35

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggtc 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggtctgtg tttactgtgc gagaggatac 300
gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccaggga ccttgggtcac cgtctcctca 360
gcctcgacga aggggccgtc cgtatttccg ctgtcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
10 gggaccgagg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480

tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcgggtatt gcagtcctcc 540
 ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgccagct ccagcttggg gacccagacg 600
 tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aataactaagg tagataagaa agtagaacgg 660
 aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cacccgagct gttgggagga 720
 ccctcggtgt ttttgtttcc tcccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
 gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
 tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
 tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
 gaatacaagt gcaaggtgtc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aacctctcc 1020
 aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccctaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
 atgaccaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
 gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc 1200
 ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagtggtg 1260
 caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
 cagaaatcat tgtcgtcag ccccggtaaa 1350

<210> 36

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-15 sintético"

<400> 36

cagggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccctcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccgggct 120
 ccaggcaagg ggtcggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
 gcagagtcgg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat 240
 ctgctaattg acagcctgag agctgaggac acggctctgt ttactgtgc gagaggatac 300
 gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 360
 gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 10 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600

ES 2 770 976 T3

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc	720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaagg	1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg	1140
gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac	1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1320
tcctgtctc cgggtaaa	1338

<210> 37

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-16 sintético"

<400> 37

caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcaactgggt ccgccgggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat	180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat	240
ctgctaattg acagcctgag agctgaggac acggctctgt tttactgtgc gagaggatac	300
gatgttttga ctggttacc cgaactactg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgctg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcattgatctc ccggaccctc	780

10

ES 2 770 976 T3

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
 tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
 agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
 gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgagaa aacctctcc 1020
 aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080
 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
 ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
 cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
 cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 38

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-17 sintético"

<400> 38

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
 tctgtgcag cctctggatt cacttcagtc agatttgcca tgcactgggt ccgccgggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
 gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgaat 240
 ctgctaattg acagcctgag agctgaggac acggctctgt tttactgtgc gagaggatac 300
 gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
 gcctcgacga aggggcccgc cgtatttccg ctgcccctc cgtcgaagtc aacttcggga 420
 gggaccgogg cacttggtcg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
 tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc 540
 ggactctact cctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg 600
 tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaaccg 660
 aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cccccgagct gttgggagga 720
 ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
 gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
 10 tatgtggacg gagtgcaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900

ES 2 770 976 T3

tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa	960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aaccatctcc	1020
aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccccaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa	1080
atgaccaaaa accagggtgc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata	1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc	1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaaggtgg	1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg	1320
cagaaatcat tgtcgctcag ccccggtaaa	1350

<210> 39

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-18 sintético"

<400> 39

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc	60
tcttgtaaag caagtggatt cacgtttagc cgctttgcca tgcattgggt gcggcaagct	120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac	180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacagcctat	240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtac	300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgcca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc	720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaagggg	1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080

10

ES 2 770 976 T3

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 40

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-19 sintético"

<400> 40

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtggatt cacgttttagc cgctttgcca tgcattgggt gcggcaagct 120
cccggtcagg ggttgagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacagcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtag 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtccctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgctg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
10 gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200

ES 2 770 976 T3

ctggactccg acggtcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 41

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-20 sintético"

<400> 41

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtggtatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct 120
cccgttcagg ggttgaggatg gatgggagtt attagctatg acggggggcaa taagtactac 180
gccgagctctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacagcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtac 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctcgacga agggggccgct cgtatttccg ctctgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
gggaccgagg cacttggtctg tcttgtaaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc 540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg 600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aataactaagg tagataagaa agtagaaccg 660
aagagctgag acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg caccagagct gttgggagga 720
ccctcgtgtg ttttgtttcc tcccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgcc ctagcgagaa aaccatctcc 1020
aaagcgaagg gccagccgag agaaccctaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
atgacaaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt aaaaaaac acctccggtc 1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttctat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagtggt 1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
10 cagaaatcat tgtcgctcag ccccggtaaa 1350

<210> 42

< 211> 1338

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-21 sintético"

<400> 42

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc	60
tcttgtgccc caagtggatt cacttttagc cgttttgcca tgcattgggt gcggcaagct	120
cccggtcagg ggttgaggat gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac	180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca actcaaaaaa tacagcctat	240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtag	300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cactccgag	420
agcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
aaatgttgtg tcgagtgcgc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc	720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacttccgt	900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggctctca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctcaa aaccaaagg	1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg	1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac	1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1320
tcctgtctc cgggtaaa	1338

<210> 43

< 211> 1350

10 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-22 sintético"

ES 2 770 976 T3

<400> 43

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc	60
tcttgtgccg caagtggatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct	120
cccgttcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac	180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca actcaaaaaa tacagcctat	240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtag	300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
aaatcttgtg acaaaactca cacatgcccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct	780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc	900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag	960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc	1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag	1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag	1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350

<210> 44

< 211> 1350

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-23 sintético"

10 <400> 44

ES 2 770 976 T3

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtgccg caagtggatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct 120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acggggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaaatg acacgggaca actcaaaaaa tacagcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctcgacga agggggccgtc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
gggaccgagg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcgggtatt gcagtcctcc 540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg 600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aataactaagg tagataagaa agtagaaccg 660
aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cacccgagct gttgggagga 720
ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacagct tgatgatttc gcgcactcca 780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgcc ctatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagcgaagg ggcagccgag agaaccctca gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
atgacaaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt aaaaaaac acctccggtc 1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagggtg 1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
cagaaatcat tgctcgctcag ccccggtaaa 1350

<210> 45

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-24 sintético"

<400> 45

10 gaggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctgggggggtc cctgcgactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat	180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac	300
gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca	360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag	420
agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc	600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc	660
aatgttgtg tcgagtgcc accgtgccc gccaccctg tggcaggacc gtcagtcttc	720
ctcttcccc caaaacccaa ggacacctc atgatctccc ggacctctga ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc	840
gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt	900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc	960
aaggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaagg	1020
cagccccgag aaccacaggt gtacacctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac	1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaagc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg	1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac	1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac	1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc	1320
tccctgtctc cgggtaaa	1338

<210> 46

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-25 sintético"

<400> 46

gagggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctggggggtc cctgcgactc	60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat	180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat	240

10

ES 2 770 976 T3

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac 300
gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgtg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggaccct 780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc caggaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtggctcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccacgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacag 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 47

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-26 sintético"

<400> 47

gaggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctgggggggc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac 300
gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

10

gcctcgacga agggggccgtc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
 gggaccgcgg cacttggtctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
 tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc 540
 ggactctact cctgtgcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg 600
 tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaacgg 660
 aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg caccgcagct gttgggagga 720
 ccctcgggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
 gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
 tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
 tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
 gaatacaagt gcaaggtgtc gaacaaggcc ctccctgcc ctatcgagaa aacctctcc 1020
 aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccccaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
 atgaccaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
 gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc 1200
 ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagggtg 1260
 caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
 cagaaatcat tgtcgtcag ccccggtaaa 1350

<210> 48

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-27 sintético"

<400> 48

caggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctggggggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcactgggt ccgccaggt 120
 ccaggcaagg ggtcggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
 gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac 300
 gatgttttga ctggttacc cgaactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 360
 gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagccg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
 10 tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacacettcc cagctgtcct acagtcctca 540

ES 2 770 976 T3

```

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccca gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggagggtgc ataatgcca gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggtga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggcttcca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctcca aaccaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcg cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

```

<210> 49

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-28 sintético"

<400> 49

```

cagggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctgggggggc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac 300
gatgttttga ctggttacc cgaactactg ggccaggga ccctgggtcac cgtctcctca 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660

```

10

ES 2 770 976 T3

```

aaatcttgtg aaaaaactca cacatgcccc ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagttc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 1200
ctggactccg acggtcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

```

<210> 50

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-29 sintético"

<400> 50

```

caggtgcagc tgctggagtc tgggggaggc ctggtccagc ctggggggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agatttgcca tgcaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaggaaa taaatactat 180
gcagagtccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagaggatac 300
gatgttttga ctggttacct cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
gcctcgacga agggggccgtc cgtatttccg ctctgcacct cgtcgaagtc aacttcggga 420
gggaccgcgg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacatctc ctgcgggtatt gcagtcctcc 540
ggactctact cctgtgcgtc ggtggtaacg gtgccagct ccagcttggg gaccagacg 600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaacgg 660
aagagctgag acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg caccgagct gttgggagga 720
ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
10 gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840

```

tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
 tcaacgtata ggtgcgtcag cgctctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
 gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aaccatctcc 1020
 aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccccaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
 atgacaaaaa accagggtgc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatatc 1140
 gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt aaaaaacaac acctccggtc 1200
 ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagggtg 1260
 caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
 cagaaatcat tgtcgctcag ccccggtaaa 1350

<210> 51

<211> 1338

<212> ADN

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-30 sintético"

<400> 51

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
 tcttgtaaag caagtggatt cacgtttagc cgctttgcc a tgcatgggt gcggcaagct 120
 cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acggggggcaa taagtactac 180
 gccgagtcctg ttaagggctc ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacactctat 240
 atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac 300
 gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
 agcacagcgg cctggggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 480
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttggtg tcgagtgtccc accgtgtccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggagggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
 10 gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtcg 960

aaggtctcca acaaaggcct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaagg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 52

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-31 sintético"

<400> 52

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtggatt cacgtttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct 120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggtcg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacactctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtag 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aatcttctg acaaaaactca cacatgcccc ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagtc tctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct 780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtccctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc cggggaggag 1080
10 atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140

ES 2 770 976 T3

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 1200
ctggactccg acggctcctt ctccctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcagggtg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 53

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-32 sintético"

<400> 53

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtggatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct 120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacactctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctcgacga aggggcccgtc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
gggaccgcgg cacttggctg tcttgtaaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcgggtatt gcagtcctcc 540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgccagct ccagcttggg gaccagacg 600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aataactaagg tagataagaa agtagaacgg 660
aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cacccgagct gttgggagga 720
ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagcgaagg ggcagccgag agaaccacaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
atgacaaaaa accagggtgc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatatac 1140
gcggctcaggt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc 1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttctat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagggtg 1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
cagaaatcat tgtcgtcag ccccggtaaa 1350

<210> 54

< 211> 1338

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

5 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-33 sintético"

<400> 54

caagttcagt	tggtagcaatc	tggagccgaa	gtaaagaagc	caggagcttc	agtgaaagtc	60
tcttgtaaag	caagtggatt	cacgttttagc	cgctttgccca	tgcattgggt	gcggcaagct	120
cccggtcagg	ggttggagt	gatgggagtt	attagctatg	acgggggcaa	taagtactac	180
gccgagtcgt	ttaagggctg	ggtcacaatg	acacgggaca	cctcaaagag	tacagcctat	240
atggaactgt	ctagcctgag	atccgaggac	accgctgtgt	attattgcgc	tagggggtac	300
gatgtattga	cgggttatcc	tgattactgg	gggcagggga	cactcgtaac	cgtctctagt	360
gcctccacca	agggcccatc	ggtcttcccc	ctggcgccct	gctccaggag	cacctccgag	420
agcacagcgg	ccctgggctg	cctggtcaag	gactacttcc	ccgaaccggt	gacggtgtcg	480
tggaaactcag	gcgctctgac	cagcggcgtg	cacaccttcc	cagctgtcct	acagtcctca	540
ggactctact	ccctcagcag	cgtggtgacc	gtgccctcca	gcaacttcgg	caccagacc	600
tacacctgca	acgtagatca	caagcccagc	aacaccaagg	tggacaagac	agttgagcgc	660
aaatgttgtg	tcgagtgcc	accgtgccca	gcaccacctg	tggcaggacc	gtcagttctc	720
ctcttcccc	caaaacccaa	ggacaccttc	atgatctccc	ggaccctga	ggtcacgtgc	780
gtggtggtgg	acgtgagcca	cgaagacccc	gaggtccagt	tcaactggta	cgtggacggc	840
gtggagggtgc	ataatgccaa	gacaaagcca	cgaggaggagc	agttcaacag	cacgttccgt	900
gtggtcagcg	tcctcaccgt	tgtgcaccag	gactggctga	acggcaagga	gtacaagtgc	960
aaggtctcca	acaaaggcct	cccagccccc	atcgagaaaa	ccatctccaa	aaccaaagg	1020
cagccccgag	aaccacaggt	gtacaccttg	ccccatccc	gggaggagat	gaccaagaac	1080
caggtcagcc	tgacctgcct	ggtcaaaggc	ttctacccca	gcgacatcgc	cgtggagtgg	1140
gagagcaatg	ggcagccgga	gaacaactac	aagaccacac	ctcccatgct	ggactccgac	1200
ggctccttct	tcctctacag	caagctcacc	gtggacaaga	gcaggtggca	gcaggggaac	1260
gtcttctcat	gctccgtgat	gcatgaggct	ctgcacaacc	actacacgca	gaagagcctc	1320
tcctgtctc	cgggtaaa					1338

<210> 55

10 < 211> 1350

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-34 sintético"

<400> 55

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc	60
tcttgtaaag caagtggatt cacgtttagc cgctttgcc tgcattgggt gcggcaagct	120
cccggtcagg ggttggagt gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac	180
gccgagtctg ttaagggctg ggtcacaaatg acacgggaca cctcaaagag tacagcctat	240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc tagggggtac	300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt	360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcacccct cctccaagag cacctctggg	420
ggcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg	480
tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtctca	540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc	600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc	660
aaatcttgtg aaaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga	720
ccgtcagctc tcctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcattgatctc ccggaccct	780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg	840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc	900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag	960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc	1020
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag	1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctgggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc	1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg	1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg	1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg	1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa	1350

<210> 56

5 < 211> 1350

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

10 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-35 sintético"

<400> 56

ES 2 770 976 T3

```

caagttcagt tgggtgcaatc tggagccgaa gtaaagaagc caggagcttc agtgaaagtc      60
tcttgtaaag caagtggatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct      120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acggggggcaa taagtactac      180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaagag tacagcctat      240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac      300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt      360
gcctcgacga aggggcccgc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga      420
gggaccgcgg cacttggctg tcttgtaaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc      480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc      540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg      600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaaccg      660
aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cacccgagct gttgggagga      720
ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca      780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg      840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg      900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa      960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgcc ctatcgagaa aaccatctcc     1020
aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccccaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa     1080
atgacaaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata     1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt aaaaaaac acctccggtc     1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaaggtgg     1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg     1320
cagaaatcat tgcgctcag ccccggtaaa                                     1350

```

<210> 57

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-36 sintético"

<400> 57

ES 2 770 976 T3

caagttcagt tggaggagtc tggagccgaa gtagtaaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtgagatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct 120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacactctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagcgg ccctgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacgggtgctg 480
tggaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
aatgtttgtg tcgagtgccc accgtgcccc gcaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
gtggtggtgg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
gtggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
aaggtctcca acaaaggcct ccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctacccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggca gcagggaac 1260
gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 58

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-37 sintético"

<400> 58

caagttcagt tggaggagtc tggagccgaa gtagtaaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtgagatt cacgttttagc cgctttgccca tgcattgggt gcggcaagct 120

10

cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacactctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac 300
gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420
ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 540
ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600
tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccc cctgcccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagtc tctcttccc cccaaaaccc aaggacacc tcctgatctc ccggaccct 780
gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtctgcacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aacctctcc 1020
aaagccaaag ggcagccccc agaaccacag gtgtacacc tgccccatc ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 1200
ctggactccg acggtcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 59

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-38 sintético"

<400> 59

caagttcagt tgggtggagtc tggagccgaa gtagtaaagc caggagcttc agtgaaagtc 60
tcttgtaaag caagtggatt cacgtttagc cgctttgcc tgcattgggt gcggcaagct 120
cccggtcagg ggttggagtg gatgggagtt attagctatg acgggggcaa taagtactac 180
gccgagtcctg ttaagggctg ggtcacaatg acacgggaca cctcaaccag tacactctat 240
atggaactgt ctagcctgag atccgaggac accgctgtgt attattgcgc taggggggtac 300

10

gatgtattga cgggttatcc tgattactgg gggcagggga cactcgtaac cgtctctagt 360
gcctcgacga agggggccgtc cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
gggaccgcgg cacttggtctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc 540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgcccagct ccagcttggg gaccagacg 600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aatactaagg tagataagaa agtagaaccg 660
aagagctgag acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cacccgagct gttgggagga 720
ccctcgggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
tcaacgtata ggtgcgtcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
gaatacaagt gcaagggtgc gaacaaggcc ctccctgcc ctatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagcgaagg ggcagccgcg agaaccccaa gtctacacgc tgccgccctc gggggaggaa 1080
atgacaaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc 1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaagggtg 1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
cagaaatcat tgtcgctcag ccccggtaaa 1350

<210> 60

< 211> 1338

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-39 sintético"

<400> 60

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt cgctatgcc tgcactgggt ccgccaggt 120
tcaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgctaataga gcagcctgag agctgaggac acggctgtgt ttactgtgc gagaggatac 300
gatattttga ctggttaccc cgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420

10

agcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 480
 tggaaactcag gcgctctgac cagcggcgtg cacaccttcc cagctgtcct acagtcctca 540
 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcaacttcgg caccagacc 600
 tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagac agttgagcgc 660
 aaatgttgtg tcgagtgcc accgtgccc gaccacctg tggcaggacc gtcagtcttc 720
 ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggaccctga ggtcacgtgc 780
 gtgggtgggg acgtgagcca cgaagacccc gaggtccagt tcaactggta cgtggacggc 840
 gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagcca cgggaggagc agttcaacag cacgttccgt 900
 gtgggtcagcg tcctcaccgt tgtgcaccag gactggctga acggcaagga gtacaagtgc 960
 aaggctctca acaaaggcct cccagcccc atcgagaaaa ccatctccaa aaccaaaggg 1020
 cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg ccccatccc gggaggagat gaccaagaac 1080
 caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctaccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140
 gagagcaatg ggagccgga gaacaactac aagaccacac ctcccatgct ggactccgac 1200
 ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcagggtggc gcagggaac 1260
 gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320
 tcctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 61

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-40 sintético"

<400> 61

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt cgctatgcc tgcactgggt ccgccaggct 120
 tcaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
 gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
 ctgctaataga gcagcctgag agctgaggac acggctgtgt ttactgtgc gagaggatac 300
 gatattttga ctggttaccc cgactactgg ggccaggga cctgggtcac cgtctcctca 360
 gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 420
 ggcacagcgg ccttgggctg cctgggtcaag gactacttcc ccgaaccggg gacgggtgtcg 480
 tggaaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggtgtcct acagtcctca 540
 10 ggactctact cctcagcag cgtgggtgacc gtgccctcca gcagcttggg caccagacc 600

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 660
aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgccag cacctgaact cctgggggga 720
ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 780
gaggtcacat gcgtgggtgt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 840
tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacggc 900
agcacgtacc gtgtgggtcag cgtcctcacc gtctctgacc aggactggct gaatggcaag 960
gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 1020
aaagccaaag ggagcccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag 1080
atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 1140
gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccggtg 1200
ctggactccg acggctcctt ctctctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 1260
cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 1320
cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa 1350

<210> 62

< 211> 1350

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-41 sintético"

<400> 62

cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgcgactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt cgctatgcc a tgcactgggt ccgccaggct 120
tcaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa caccctgtat 240
ctgctaataga gcagcctgag agctgaggac acggctgtgt tttactgtgc gagaggatac 300
gatattttga ctggttacct cgactactgg ggccaggga ccctggtcac cgtctcctca 360
gcctcgacga aggggccgct cgtatttccg cttgcgccct cgtcgaagtc aacttcggga 420
gggaccgcgg cacttggctg tcttgtcaaa gattacttcc ctgagccagt gacagtcagc 480
tggaattccg gtgccctcac gtcaggagta catacattcc ctgcggtatt gcagtcctcc 540
ggactctact ccctgtcgtc ggtggtaacg gtgccagct ccagcttggg gaccagacg 600
tacatttgta acgtgaatca caaaccaagc aataactaagg tagataagaa agtagaaccg 660
aagagctgcg acaagaccca cacatgtcct ccgtgccccg cccccgagct gttgggagga 720

10

ES 2 770 976 T3

```

ccctcggtgt ttttgtttcc tccaagcca aaggacacgt tgatgatttc gcgcactcca 780
gaggtcacgt gtgtagtcgt ggacgtgtca catgaggacc ccgaggtaaa gttcaattgg 840
tatgtggacg gagtcgaggt ccataacgcc aaaacaaagc cgtgcgaaga acagtacggg 900
tcaacgtata ggtgcgctcag cgtcctcact gtgctgcacc aagactggct caatggtaaa 960
gaatacaagt gcaaggtgtc gaacaaggcc ctccctgccc ctatcgagaa aacctctcc 1020
aaagcgaagg ggcagccgag agaaccctaa gtctacacgc tgccgccctc gcgggaggaa 1080
atgacaaaaa accaggtgtc gcttacgtgt cttgtgaaag ggttctatcc atcagatata 1140
gcggtcgagt gggagtcgaa cggccagccc gaaaacaatt acaaaacaac acctccggtc 1200
ctcgattcag atggaagctt cttcttgtat tcgaagctga ccgtcgataa gtcaaggtag 1260
caacagggaa atgtgttctc gtgctcagtg atgcacgagg ctctgcataa ccactatacg 1320
cagaaatcat tgcgctcag ccccggtaaa 1350

```

<210> 63

< 211> 1347

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-42 sintético"

<400> 63

```

cagggtcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctt acaatgggtca cacaaactat 180
gcacagacgt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccggtg attactgtgc gagggaaactg 300
gaactacgct ccttctatta cttcggtagt gacgtctggg gccaaaggac cacggtcccc 360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgcctcg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccctaa gacacctca tgatctccc gacctctgag 780
gtcacgtgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
10 gtggacggcg tggaggtgca taatgccaaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900

```

acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacagggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggtg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag cagggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 64

< 211> 1347

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-43 sintético"

<400> 64

cagggtcagc tgggtgcagtc tggagctgaa gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggctc 60
tcctgcaagg cttctgggta cacttttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaacgctt acaatgggtca cacaactat 180
gcacagacgt tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagggaaactg 300
gaactacgct ccttctatta ctctggatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 480
acgggtgtcgt ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
cagtccctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaaccaag gacaccctca tgatctccc gaccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtggtga cgtgagccac gaagacccc aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcaccgtt gtgcaccagg actggctgaa cggcaaggag 960
10 tacaagtgca aggtctccaa caaaggcctc ccagccccc tgcagaaaac catctccaaa 1020

ES 2 770 976 T3

accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg 1080
 accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
 gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
 caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
 aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 65

< 211> 1341

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-44 sintético"

<400> 65

caggttcagc tgggtcagtc tggagctgag gtgaagaagt ctggggcctc tttgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctgggta cttttttacc cgctatgggt tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaccactt acaatggtaa cacaaactat 180
 gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accatagaca catccacgag cacagcctac 240
 atggaactga gaagcctcag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagagtg 300
 cggatatagt ggggtactc gtttgacaac tggggccagg gaaccctggc caccgtctct 360
 agtgcctcca ccaagggccc atcggctctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
 gagagcacag cgccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg 480
 tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
 tcaggactct actccctcag cagcgtgggt accgtgccct ccagcaactt cggcacccag 600
 acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
 cgcaaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagcaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
 ttctcttccc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
 tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
 ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
 tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaacaaa 1020
 gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
 10 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200

ES 2 770 976 T3

gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 66

< 211> 1341

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-45 sintético"

<400> 66

cagggttcagc tgggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagt ctggggcctc tttgaaggtc 60
tctctgaagg cttctgggta catttttacc cgctatgggtg tcagctgggt ggcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaccactt acaatggtaa taaaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggaactga ggagcctcag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagagtg 300
cgggtacagtg ggggctactc gtttgacaac tggggccagg gaacctggt caccgtctct 360
agtgcctcca ccaagggccc atcgggtctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc 420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacgggtg 480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc 540
tcaggactct actccctcag cagcgtgggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg 600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag 660
cgcaaagtgt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagaccac ctgtggcagg accgtcagtc 720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgctgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc 900
cgtgtgggtc gcgtcctcac cgttgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa 1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgccccat cccgggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtc gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctgggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc 1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg 1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc 1320
ctctccctgt ctccgggtaa a 1341

<210> 67

< 211> 1341

10

< 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-46 sintético"

<400> 67

caggttcagc tggatgcagtc tggagctgag gtgaagaagt ctggggcctc tttgaaggtc	60
tcctgcaagg cttctgggta catTTTTacc cgctatggtg tcagctgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaccactt acaatggtaa taaaaactat	180
gcacagaaac tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgaa cacagcctac	240
atggaactga ggagcctcag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaagagtg	300
cggtatagtg ggggctactc gtttgacaac tggggccagg gaacctggt caccgtctct	360
agtgcctcca ccaagggccc atcgggtctc cccctggcgc cctgctccag gagcacctcc	420
gagagcacag cggccctggg ctgcctggtc aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg	480
tcgtggaact caggcgctct gaccagcggc gtgcacacct tcccagctgt cctacagtcc	540
tcaggactct actccctcag cagcgtggtg accgtgccct ccagcaactt cggcaccacg	600
acctacacct gcaacgtaga tcacaagccc agcaacacca aggtggacaa gacagttgag	660
cgcgaatgtt gtgtcgagtg cccaccgtgc ccagaccac ctgtggcagg accgtcagtc	720
ttcctcttcc ccccaaaacc caaggacacc ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg	780
tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggac	840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccacgggagg agcagttcaa cagcacgttc	900
cgtgtggtca gcgtcctcac cggtgtgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag	960
tgcaaggtct ccaacaaagg cctcccagcc cccatcgaga aaaccatctc caaaaccaa	1020
gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag	1080
aaccaggtca gcctgacctg cctggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgcctggag	1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cacctcccat gctggactcc	1200
gacggctcct tcttcctcta cagcaagctc accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg	1260
aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac gcagaagagc	1320
ctctccctgt ctccgggtaa a	1341

<210> 68

< 211> 1332

10 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-47 sintético"

<400> 68

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc	60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagt agttactact ggagctggat ccggcagccc	120
gccgggaagg gactggaatg gattgggcgt atctatacca gtgggagcac caactacaac	180
ccctccctca agagtcgagt caccatgtca ataggcacgt ccaagaacca gttctccctg	240
aagctgagct ctgtgaccgc cgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgat tattgcatct	300
cgtggtcgtg acttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcaccgtctc tagtgccctc	360
accaagggcc catcgggtctt cccctggcg ccctgtcca ggagcacctc cgagagcaca	420
gcggccctgg gctgcctggt caaggactac ttccccgaac cggtgacggt gtcgtggaac	480
tcaggcgctc tgaccagcgg cgtgcacacc ttcccagctg tcctacagtc ctcaggactc	540
tactccctca gcagcgtggt gaccgtgcc tccagcaact tcggcaccca gacctacacc	600
tgcaacgtag atcacaagcc cagcaacacc aaggtggaca agacagttga gcgcaaatgt	660
tgtgtcgagt gcccaccgtg ccacgacca cctgtggcag gaccgtcagt cttcctcttc	720
ccccaaaac ccaaggacac cctcatgatc tcccggacc ctagggtcac gtgcgtggtg	780
gtggacgtga gccacgaaga ccccgaggtc cagttcaact ggtacgtgga cggcgtggag	840
gtgcataatg ccaagacaaa gccacgggag gagcagttca acagcacgtt ccgtgtggtc	900
agcgtcctca ccgttgtgca ccaggactgg ctgaacggca aggagtacaa gtgcaaggtc	960
tccaacaaag gcctcccagc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa agggcagccc	1020
cgagaaccac aggtgtacac cctgccccca tcccgggagg agatgaccaa gaaccaggtc	1080
agcctgacct gcctgggtcaa aggtttctac ccacgcgaca tcgccgtgga gtgggagagc	1140
aatgggcagc cggagaacaa ctacaagacc acacctccca tgctggactc cgacggctcc	1200
ttcttcctct acagcaagct caccgtggac aagagcaggt ggcagcaggg gaacgtcttc	1260
tcatgctccg tgatgcatga ggctctgcac aaccactaca cgcagaagag cctctccctg	1320
tctccgggta aa	1332

<210> 69

< 211> 1335

5 < 212> ADN

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-48 sintético"

10 <400> 69

ES 2 770 976 T3

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaacacctac 180
tacaaccctg cctcaagag tgcagttacc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga 300
ggagcagctc gcggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctagtgc 360
tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcgcctgct ccaggagcac ctccgagagc 420
acagcggccc tgggtgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg cctccagca acttcggcac ccagacctac 600
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa 660
tgttgtgtcg agtccccacc gtgccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctccggga cccctgaggt cactgtcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcaag 960
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgcc ccatccggg aggatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggctc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctacagcaa gtcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gtaaa 1335

<210> 70

< 211> 1347

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-49 sintético"

<400> 70

10 caggtacagc tgcagcagtc aggtccagga ctggtgaagc cctcgagac cctctcactc 60

ES 2 770 976 T3

acctgtgcc a tctccgggga cagtgtctct agcaacagtg ctgcttgga ctggatcagg 120
cagtccccat cgagaggcct tgagtggctg ggaaggacat actacaggtc caggtggtat 180
aatgattatg cagtatctgt gaaaagtcga ataaccatca acccagacac atccaagaac 240
cagttctccc tgcagctgaa ctctgtgact cccgaggaca cggctgtgta ttactgtgca 300
agaggggtct tttatagcaa aggtgctttt gatatctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
gtctctagtg cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcgccctg ctccaggagc 420
acctccgaga gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgaaccgggtg 480
acgggtgctg ggaactcagg cgctctgacc agcggcgtgc acaccttccc agctgtccta 540
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag caacttcggc 600
accagacct acacctgcaa cgtagatcac aagcccagca acaccaagggt ggacaagaca 660
gttgagcgca aatgttgtgt cgagtgccca ccgtgccag caccacctgt ggcaggaccg 720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacacctca tgatctccc gaccctgag 780
gtcacgtgcg tgggtgtgga cgtgagccac gaagaccccg aggtccagtt caactggtac 840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa acaaagccac gggaggagca gttcaacagc 900
acgttccgtg tggtcagcgt cctcacggtt gtgcaccagg actgggtgaa cggcaaggag 960
tacaagtga aggtctccaa caaaggcctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa 1020
accaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatccc ggaggagatg 1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacacc tcccatgctg 1200
gactccgacg gctccttctt cctctacagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa 1347

<210> 71

< 211> 1335

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-50 sintético"

<400> 71

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctgggtg ctccatcagc cgtgggtggtt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtaacat attacagtgg gaatacctac 180

10

ES 2 770 976 T3

```

tacaaccogt cctcaagag tcgagttatc atatcaggag acacgtctaa gaaccagctc 240
tccttgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattattg tgcgagagga 300
ggagcagctc gcggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctagtgcc 360
tccaccaagg gcccatcggc cttccccctg gcgccttgct ccaggagcac ctccgagagc 420
acagcggccc tgggtgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 600
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 660
tgttgtgtcg agtcccacc gtgccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgcagg 960
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1020
ccccgagaac cacagggtga caccctgcc ccatcccgga aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gtaaa 1335

```

<210> 72

< 211> 1335

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-51 sintético"

<400> 72

```

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccacg ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaacacctac 180
tacaaccogt cctcaagag tcgagttacc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccttgaagc tgaggtctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tacgagagga 300
ggagcagctc gcggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctagtgcc 360

```

10

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgccttgct ccaggagcac ctccgagagc 420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcctcagga 540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac 600
acctgcaacg tagatcacia gccagcaac accaagggtg acaagacagt tgagcgcaaa 660
tggtgtgtcg agtgcaccac gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 720
ttcccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccga cccctgaggt cacgtgcgtg 780
gtggtggacg tgagccacga agaccccag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 960
gtctccaaca aaggcctccc agccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1020
ccccgagaac cacagggtga caccctgccc ccatcccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatgcctgt ggagtggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctacagcaa gctcacctg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct ccgtgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gtaaa 1335

<210> 73

< 211> 1347

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-52 sintético"

<400> 73

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaacacctac 180
tacaaccogt ccctcaagag tcgagttacc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgaggctctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tacgagagga 300
ggagcagctc gcggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctagtgcc 360
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcacctcct ccaagagcac ctctgggggc 420
10 acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 480

ES 2 770 976 T3

```

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcttcagga      540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttggggcac ccagacctac      600
atctgcaacg tgaatcacaa gccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa      660
tcttgtgaca aaactcacac atgccaccg tgcccagcac ctgaactcct ggggggaccg      720
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gaccctgag      780
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagacctg aggtcaagtt caactggtac      840
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaa gaaaagccgc gggaggagca gtacggcagc      900
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag      960
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagcccca tcgagaaaac catctccaaa     1020
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg     1080
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc     1140
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag acaactaca agaccacgcc tcccgtgctg     1200
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag     1260
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag     1320
aagagcctct ccctgtctcc gggtaaa                                     1347

```

<210> 74

< 211> 1335

< 212> ADN

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido HC-53 sintético"

<400> 74

```

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc      60
acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtggtt tctactggag ctggatccgc     120
cagcaccagc ggaagggcct ggagtggatt gggtagatct attacagtgg gaatacctac     180
tacaaccgct ccctcaagag tcgagttatc atatcaggag acacgtctaa gaaccagttc     240
tccctgaagc tgagctctgt gacggccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagga     300
ggagcagctc gcggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcaccgt ctctagtgcc     360
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcgcctgct ccaggagcac ctccgagagc     420
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccgggtgac ggtgtcgtgg     480
aactcaggcg ctctgaccag cggcgtgcac accttcccag ctgtcctaca gtcttcagga     540
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca acttcggcac ccagacctac     600
acctgcaacg tagatcacaa gccagcaac accaaggtgg acaagacagt tgagcgcaaa     660

```

10

ES 2 770 976 T3

```

tggtgtgtcg agtggccacc gtgcccagca ccacctgtgg caggaccgtc agtcttcctc 720
ttccccccaa aacccaagga caccctcatg atctcccgga cccctgaggt cacgtgcgtg 780
gtggtgggacg tgagccacga agaccccgag gtccagttca actggtacgt ggacggcgtg 840
gaggtgcata atgccaagac aaagccacgg gaggagcagt tcaacagcac gttccgtgtg 900
gtcagcgtcc tcaccgttgt gcaccaggac tggctgaacg gcaaggagta caagtgaag 960
gtctccaaca aaggcctccc agcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaagggcag 1020
ccccgagaac cacaggtgta caccctgccc ccatccggg aggagatgac caagaaccag 1080
gtcagcctga cctgcctggt caaaggcttc taccacagcg acatcgccgt ggagtgggag 1140
agcaatgggc agccggagaa caactacaag accacacctc ccatgctgga ctccgacggc 1200
tccttcttcc tctacagcaa gctcaccgtg gacaagagca ggtggcagca ggggaacgtc 1260
ttctcatgct cctgatgca tgaggctctg cacaaccact acacgcagaa gagcctctcc 1320
ctgtctccgg gtaaa 1335

```

<210> 75

< 211> 214

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-01 sintético"

<400> 75

```

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

```

```

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20           25           30

```

```

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

```

```

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60

```

```

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

```

```

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Phe
85           90           95

```

```

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100          105          110

```

10

ES 2 770 976 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

<210> 76

< 211> 214

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-02 sintético"

<400> 76

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

10

ES 2 770 976 T3

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 77

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-03 sintético"

<400> 77

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

ES 2 770 976 T3

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 78

< 211> 214

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-04 sintético"

<400> 78

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr His Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 79

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> / nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-05 sintético"

<400> 79

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 80

< 211> 214

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-06 sintético"

<400> 80

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 81

< 211> 214

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-07 sintético"

<400> 81

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

ES 2 770 976 T3

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

<210> 82

< 211> 214

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> / nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-08 sintético"

<400> 82

ES 2 770 976 T3

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 83

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-09 sintético"

<400> 83

ES 2 770 976 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 84

<211> 214

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-10 sintético"

<400> 84

ES 2 770 976 T3

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Phe
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 85

< 211> 214

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-11 sintético"

10 <400> 85

ES 2 770 976 T3

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Phe
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

<210> 86

< 211> 214

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-12 sintético"

10 <400> 86

ES 2 770 976 T3

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

<210> 87

< 211> 219

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-13 sintético"

10 <400> 87

ES 2 770 976 T3

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Leu Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 88

< 211> 219

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-14 sintético"

10 <400> 88

ES 2 770 976 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
 20 25 30
 Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Gln Leu Leu Leu Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
 85 90 95
 Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
 130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
 145 150 155 160
 Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215

<210> 89

< 211> 215

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-15 sintético"

10 <400> 89

ES 2 770 976 T3

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Arg Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 90

< 211> 220

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-16 sintético"

10 <400> 90

ES 2 770 976 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Asn Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 91

< 211> 220

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-17 sintético"

10 <400> 91

ES 2 770 976 T3

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

Glu Arg Thr Thr Ile Lys Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30

Ser Asn Asn Asn Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ile Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 92

<211> 220

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-18 sintético"

10 <400> 92

ES 2 770 976 T3

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys His Tyr Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 93

< 211> 220

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-19 sintético"

10 <400> 93

ES 2 770 976 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
 20 25 30
 Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 35 40 45
 Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
 50 55 60
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 65 70 75 80
 Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln
 85 90 95
 Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Val Asp Ile
 100 105 110
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 115 120 125
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 130 135 140
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 145 150 155 160
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 165 170 175
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 180 185 190
 Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 195 200 205
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215 220

<210> 94

< 211> 220

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-20 sintético"

10 <400> 94

ES 2 770 976 T3

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

Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 95

< 211> 220

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LC-21 sintético"

10 <400> 95

ES 2 770 976 T3

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 96

< 211> 449

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-01 sintético"

10 <400> 96

ES 2 770 976 T3

Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Ile Ser Gly Asp Ser Val Ser Ser Asn
 20 25 30
 Ser Ala Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
 35 40 45
 Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Asn His Tyr Ala
 50 55 60
 Val Ser Val Lys Ser Arg Ile Thr Ile Asn Pro Asp Thr Ser Lys Ser
 65 70 75 80
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
 85 90 95
 Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Trp Lys Gln Leu Trp Phe Leu Asp His
 100 105 110
 Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
 115 120 125
 Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser
 130 135 140
 Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
 165 170 175
 Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
 180 185 190
 Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val
 195 200 205
 Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys
 210 215 220
 Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

ES 2 770 976 T3

Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
275 280 285

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 97

< 211> 453

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-02 sintético"

<400> 97

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

ES 2 770 976 T3

Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Ile	Ser	Gly	Asp	Ser	Val	Ser	Ser	Asn	20	25	30	
Ser	Ala	Thr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	Ser	Pro	Ser	Arg	Gly	Leu	Glu	35	40	45	
Trp	Leu	Gly	Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Ser	Asn	His	Tyr	Ala	50	55	60	
Val	Ser	Val	Lys	Ser	Arg	Ile	Thr	Ile	Asn	Pro	Asp	Thr	Ser	Lys	Ser	65	70	75	80
Gln	Phe	Ser	Leu	Gln	Leu	Asn	Ser	Val	Thr	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	85	90	95	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Thr	Trp	Lys	Gln	Leu	Trp	Phe	Leu	Asp	His	100	105	110	
Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	115	120	125	
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	130	135	140	
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	145	150	155	160
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	165	170	175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	180	185	190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	195	200	205	
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	210	215	220	
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	225	230	235	240
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	245	250	255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	260	265	270	

ES 2 770 976 T3

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser
290 295 300

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400

Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 98

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-03 sintético"

<400> 98

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

ES 2 770 976 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

ES 2 770 976 T3

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 99

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-04 sintético"

<400> 99

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 100

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-05 sintético"

<400> 100

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

10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr

ES 2 770 976 T3

20	25	30
Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Gly Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
	115	120
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
	130	135
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
	145	150
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
	165	170
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
	180	185
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
	195	200
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
	210	215
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
	225	230
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
	245	250
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
	260	265
		270

ES 2 770 976 T3

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 101

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-06 sintético"

<400> 101

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

ES 2 770 976 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
 20 25 30
 Ala Met His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn
 65 70 75 80
 Leu Leu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270

ES 2 770 976 T3

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 102

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-07 sintético"

<400> 102

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 103

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-08 sintético"

<400> 103

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

ES 2 770 976 T3

275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450
 <210> 104
 < 211> 446
 < 212> PRT
 5 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-09 sintético"
 <400> 104
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15
 10 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe

ES 2 770 976 T3

20	25	30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn		
65	70	75
80		
Leu Leu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
160		
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val		
210	215	220
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
225	230	235
240		
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
245	250	255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
260	265	270

ES 2 770 976 T3

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 105

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-10 sintético"

<400> 105

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 106

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-11 sintético"

<400> 106

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 107

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-12 sintético"

<400> 107

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

275

280

285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 108

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-13 sintético"

<400> 108

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

ES 2 770 976 T3

35	40	45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
	115	125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
	130	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
	145	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
	165	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
	180	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
	195	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
	210	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
	225	235
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
	245	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
	260	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
	275	285

ES 2 770 976 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 109

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-14 sintético"

<400> 109

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

Ala	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
35							40							45	
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Gly	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val
50							55							60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65							70							80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Leu	Phe	Tyr	Cys
									90						
Ala	Arg	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Thr	Gly	Tyr	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
									105						
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
							120							125	
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
130							135							140	
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145							150							155	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
									170						
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
									185						
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
195							200							205	
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
210							215							220	
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225							230							235	
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
									250						
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
									265						
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
275							280							285	

ES 2 770 976 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 110

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-15 sintético"

<400> 110

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 111

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-16 sintético"

<400> 111

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

290

295

300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 112

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-17 sintético"

<400> 112

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10 Ala Met His Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

ES 2 770 976 T3

35	40	45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Asn		
65	70	75
Leu Leu Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
	115	120
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala		
	130	135
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
	145	150
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
	165	170
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
	180	185
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
	195	200
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
	210	215
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
	225	230
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
	245	250
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
	260	265
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
	275	280

ES 2 770 976 T3

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 113

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-18 sintético"

<400> 113

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 114

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-19 sintético"

<400> 114

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

ES 2 770 976 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 115

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-20 sintético"

<400> 115

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

290

295

300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 116

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-21 sintético"

<400> 116

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

10 Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

ES 2 770 976 T3

35	40	45
Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln		
	100	105
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
	115	120
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
	130	135
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
	145	150
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
	165	170
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
	180	185
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
	195	200
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val		
	210	215
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe		
	225	230
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro		
	245	250
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val		
	260	265
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr		
	275	280

ES 2 770 976 T3

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 117

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-22 sintético"

<400> 117

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

ES 2 770 976 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 118

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-23 sintético"

<400> 118

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

ES 2 770 976 T3

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 119

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-24 sintético"

<400> 119

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

290

295

300

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 120

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-25 sintético"

<400> 120

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

ES 2 770 976 T3

50		55		60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr				
65		70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
	85	90		95
Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln				
	100	105		110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val				
	115	120		125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala				
	130	135		140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser				
	145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val				
	165	170		175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro				
	180	185		190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys				
	195	200		205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp				
	210	215		220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly				
	225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile				
	245	250		255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu				
	260	265		270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His				
	275	280		285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg				
	290	295	300	

ES 2 770 976 T3

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 121

<211> 450

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> / nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-26 sintético"

<400> 121

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

ES 2 770 976 T3

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 122

<211> 446

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-27 sintético"

<400> 122

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Gly	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	50	55	60	
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	65	70	75	80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Thr	Gly	Tyr	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	115	120	125	
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	130	135	140	
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	145	150	155	160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	165	170	175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	180	185	190	
Ser	Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	195	200	205	
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	210	215	220	
Glu	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	225	230	235	240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	245	250	255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	260	265	270	
Gln	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	275	280	285	
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	290	295	300	

ES 2 770 976 T3

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 123

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-28 sintético"

<400> 123

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

305					310						315					320
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	
				325					330					335		
Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	
			340					345					350			
Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	
		355					360					365				
Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	
	370					375					380					
Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	
385					390					395					400	
Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	
				405					410					415		
Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	
			420					425					430			
Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	
		435					440					445				

Gly Lys
450

<210> 124

$\langle 211 \rangle$ 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-29 sintético"

<400> 124

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10 Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

ES 2 770 976 T3

50						55						60			
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Gly	Tyr	Asp	Val	Leu	Thr	Gly	Tyr	Pro	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115						120				125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
130							135				140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
				165					170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
			180					185					190		
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
		195					200					205			
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
210						215					220				
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225					230					235					240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				245					250					255	
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu
			260					265					270		
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His
		275					280					285			
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg
290						295					300				

ES 2 770 976 T3

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 125

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-30 sintético"

<400> 125

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10

ES 2 770 976 T3

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Leu 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125
 Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
 130 135 140
 Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val
 210 215 220
 Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val
 290 295 300

ES 2 770 976 T3

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 126

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-31 sintético"

<400> 126

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 127

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-32 sintético"

<400> 127

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

[illegible]

<210> 128

$\langle 211 \rangle$ 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-33 sintético"

<400> 128

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

10 Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

ES 2 770 976 T3

50		55		60
Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr				
65		70		75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys				
		85		90
Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln				
		100		105
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val				
		115		120
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala				
		130		135
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser				
		145		150
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val				
		165		170
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro				
		180		185
Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys				
		195		200
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val				
		210		215
Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe				
		225		230
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro				
		245		250
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val				
		260		265
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr				
		275		280
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val				
		290		295

ES 2 770 976 T3

Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 129

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-34 sintético"

<400> 129

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 130

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-35 sintético"

<400> 130

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 131

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-36 sintético"

<400> 131

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

305					310						315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
				325					330					335		
Lys	Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	
			340					345					350			
Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	
		355					360					365				
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	
	370					375					380					
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Met	Leu	Asp	Ser	Asp	
385					390					395					400	
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	
				405					410					415		
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	
			420					425					430			
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys			
		435					440					445				

<210> 132

< 211 > 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-37 sintético"

<400> 132

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Leu Tyr

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 133

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-38 sintético"

<400> 133

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 134

< 211> 446

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-39 sintético"

<400> 134

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335

Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 135

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-40 sintético"

<400> 135

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

10 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

325

330

335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 136

< 211> 450

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-41 sintético"

<400> 136

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

10 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 137

< 211> 449

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-42 sintético"

<400> 137

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 138

< 211> 449

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-43 sintético"

<400> 138

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
340 345 350

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 139

< 211> 447

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-44 sintético"

<400> 139

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

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Thr Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

10

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 140

< 211> 447

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-45 sintético"

<400> 140

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

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Thr Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

10 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

ES 2 770 976 T3

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

ES 2 770 976 T3

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 141

< 211> 447

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-46 sintético"

<400> 141

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

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Thr Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

ES 2 770 976 T3

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

Ala Arg Arg Val Arg Tyr Ser Gly Gly Tyr Ser Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys
210 215 220

Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335

ES 2 770 976 T3

Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 142

< 211> 444

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-47 sintético"

<400> 142

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 Tyr
20 25 30

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

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

10

ES 2 770 976 T3

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
340 345 350

ES 2 770 976 T3

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 143

< 211> 445

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-48 sintético"

<400> 143

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

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 770 976 T3

Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	115	120	125
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	130	135	140
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	145	150	155
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	165	170	175
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	180	185	190
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	195	200	205
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu	210	215	220
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	225	230	235
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	245	250	255
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	260	265	270
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	275	280	285
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	290	295	300
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	305	310	315
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	325	330	335
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	340	345	350
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys			

ES 2 770 976 T3

355

360

365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 144

< 211> 449

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-49 sintético"

<400> 144

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

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Val Phe Tyr Ser Lys Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

10 Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

ES 2 770 976 T3

115		120		125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser				
130		135		140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val				
145		150		155
				160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe				
		165		170
				175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val				
		180		185
				190
Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val				
		195		200
				205
Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys				
		210		215
				220
Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro				
		225		230
				235
				240
Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser				
		245		250
				255
Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp				
		260		265
				270
Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn				
		275		280
				285
Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val				
		290		295
				300
Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu				
		305		310
				315
				320
Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys				
		325		330
				335
Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr				
		340		345
				350
Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr				
		355		360
				365

ES 2 770 976 T3

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu
385 390 395 400

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys
405 410 415

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
420 425 430

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
435 440 445

Lys

<210> 145

< 211> 445

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-50 sintético"

<400> 145

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

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 770 976 T3

Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
		115					120					125			
Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu
	130					135					140				
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp
145					150					155					160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu
				165					170					175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser
			180					185					190		
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro
		195					200					205			
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu
	210					215					220				
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu
225					230					235					240
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu
			245						250					255	
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln
		260						265					270		
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys
	275					280						285			
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu
	290					295					300				
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys
305					310					315					320
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys
			325						330					335	
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser
		340						345					350		
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys
	355						360					365			

ES 2 770 976 T3

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 146

< 211> 445

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-51 sintético"

<400> 146

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

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

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

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

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

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

Cys Thr Arg Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

10

ES 2 770 976 T3

Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu
 225 230 235 240
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 245 250 255
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln
 260 265 270
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 275 280 285
 Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu
 290 295 300
 Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 305 310 315 320
 Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 325 330 335
 Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 340 345 350
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 355 360 365
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 370 375 380

ES 2 770 976 T3

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 147

< 211> 449

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-52 sintético"

<400> 147

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

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

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

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

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

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

Cys Thr Arg Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

10

ES 2 770 976 T3

Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	145	150	155	160
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	165	170	175	
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	180	185	190	
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	195	200	205	
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	210	215	220	
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	225	230	235	240
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	245	250	255	
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	260	265	270	
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	275	280	285	
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	290	295	300	
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	305	310	315	320
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	325	330	335	
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	340	345	350	
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	355	360	365	
Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	370	375	380	
Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu				

ES 2 770 976 T3

385					390					395					400				
Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys				
				405					410					415					
Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu				
			420					425					430						
Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly				
		435					440					445							

Lys

<210> 148

 $\langle 211 \rangle$ 445

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

$\langle 220 \rangle$

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HC-53 sintético"

<400> 148

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

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

Gly Phe 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 Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Ile Ile Ser Gly 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 Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

10 Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu

ES 2 770 976 T3

130		135		140															
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp				
145					150					155					160				
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu				
				165					170					175					
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser				
			180					185					190						
Ser	Asn	Phe	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro				
		195					200					205							
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Thr	Val	Glu	Arg	Lys	Cys	Cys	Val	Glu				
210						215					220								
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Pro	Val	Ala	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu				
225					230					235					240				
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu				
				245					250					255					
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Gln				
			260					265					270						
Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys				
		275					280					285							
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu				
290						295					300								
Thr	Val	Val	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys				
305					310					315					320				
Val	Ser	Asn	Lys	Gly	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys				
				325					330					335					
Thr	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser				
			340					345					350						
Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys				
		355					360					365							
Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln				
370						375					380								

ES 2 770 976 T3

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 149

< 211> 108

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-01 sintético"

<400> 149

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

Asp Arg Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Phe
85 90 95

10 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 150

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-02 sintético"

ES 2 770 976 T3

<400> 150

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr His Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 151

< 211> 108

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-03 sintético"

10 <400> 151

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe

85

90

95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 152

< 211> 108

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-04 sintético"

<400> 152

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr His Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

10

<210> 153

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-05 sintético"

<400> 153

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

ES 2 770 976 T3

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 154

< 211> 108

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-06 sintético"

10 <400> 154

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 155

< 211> 108

< 212> PRT

15 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-07 sintético"

<400> 155

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

5 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 156

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-08 sintético"

<400> 156

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 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

15

ES 2 770 976 T3

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 157

< 211> 108

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-09 sintético"

<400> 157

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

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

10

<210> 158

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-10 sintético"

<400> 158

ES 2 770 976 T3

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Phe
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 159

< 211> 108

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-11 sintético"

<400> 159

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 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Phe
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

10 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 160

< 211> 108

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-12 sintético"

<400> 160

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Arg Tyr Gly Ser Ser Arg
85 90 95

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

<210> 161

< 211> 113

10 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-13 sintético"

15 <400> 161

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

ES 2 770 976 T3

35

40

45

Pro Gln Leu Leu Leu Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 162

<211> 113

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-14 sintético"

<400> 162

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

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30

Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Leu Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

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

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 163

<211> 109

<212> PRT

10

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-15 sintético"

5 <400> 163

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Arg Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Phe Tyr Cys Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro
85 90 95

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

<210> 164

< 211> 114

< 212> PRT

10 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-16 sintético"

<400> 164

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

Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Asn Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

15

ES 2 770 976 T3

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 165

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-17 sintético"

<400> 165

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

Glu Arg Thr Thr Ile Lys Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30

Ser Asn Asn Asn Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ile Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

10 Lys Arg

<210> 166

<211> 114

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-18 sintético"

<400> 166

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Asn Asn Lys His Tyr Leu Ala Trp Tyr Arg Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

5 Lys Arg

<210> 167

< 211> 114

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-19 sintético"

<400> 167

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

Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

15

ES 2 770 976 T3

Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Arg Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 168

<211> 114

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-20 sintético"

<400> 168

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

Glu Arg Ala Thr Ile His Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile
100 105 110

10

Lys Arg

<210> 169

<211> 114

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido LV-21 sintético"

<400> 169

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

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

Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile
100 105 110

Lys Arg

<210> 170

< 211> 123

10 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-01 sintético"

15 <400> 170

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

ES 2 770 976 T3

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

Ser Ala Thr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Asn His Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Thr Trp Lys Gln Leu Trp Phe Leu Asp His
100 105 110

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

<210> 171

< 211> 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-02 sintético"

<400> 171

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Tyr Tyr
20 25 30

Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

10

Ala Arg Gly Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 172

< 211> 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-03 sintético"

<400> 172

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 173

< 211> 120

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-04 sintético"

<400> 173

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

20

ES 2 770 976 T3

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

<210> 174

 $\langle 211 \rangle$ 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

 $\langle 220 \rangle$

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-05 sintético"

<400> 174

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu 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

10 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Phe Tyr Cys

ES 2 770 976 T3

85

90

95

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 175

< 211> 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-06 sintético"

<400> 175

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 176

< 211> 120

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-07 sintético"

<400> 176

ES 2 770 976 T3

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 177

< 211> 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-08 sintético"

<400> 177

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 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

10 Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

ES 2 770 976 T3

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 178

< 211> 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-09 sintético"

<400> 178

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 179

< 211> 120

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-10 sintético"

ES 2 770 976 T3

<400> 179

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 180

< 211> 120

5 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-11 sintético"

10 <400> 180

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

ES 2 770 976 T3

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Leu 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 181

< 211> 120

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-12 sintético"

<400> 181

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Lys Ser 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

10

<210> 182

< 211> 120

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

ES 2 770 976 T3

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-13 sintético"

<400> 182

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Phe
20 25 30

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

Gly Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Leu 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 Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 183

5 < 211> 120

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

10 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-14 sintético"

<400> 183

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Ser Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

ES 2 770 976 T3

Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 184

< 211> 123

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-15 sintético"

<400> 184

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Glu Leu Arg Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

10 Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Pro Val Ser Ser
115 120

<210> 185

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-16 sintético"

5 <400> 185

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Thr Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Leu Glu Leu Arg Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 186

< 211> 121

< 212> PRT

10 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-17 sintético"

<400> 186

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

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

15 Gly Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

ES 2 770 976 T3

35

40

45

Gly Trp Ile Thr Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Val Arg Tyr Ser Gly Gly Tyr Ser Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 187

<211> 121

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-18 sintético"

<400> 187

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

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Thr Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Val Arg Tyr Ser Gly Gly Tyr Ser Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

10 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 188

< 211> 121

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

5 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-19 sintético"

<400> 188

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

Ser Leu Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ile Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Thr Thr Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Val Arg Tyr Ser Gly Gly Tyr Ser Phe Asp Asn Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 189

10 < 211> 118

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

15 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-20 sintético"

<400> 189

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 Tyr
20 25 30

ES 2 770 976 T3

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

Gly Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

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

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 190

< 211> 119

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-21 sintético"

<400> 190

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

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

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

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

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

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

10 Cys Ala Arg Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 191

< 211> 123

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-22 sintético"

<400> 191

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

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

Ser Ala Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ser Pro Ser Arg Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala
50 55 60

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

Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Pro Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Val Phe Tyr Ser Lys Gly Ala Phe Asp Ile
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192

< 211> 119

10 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-23 sintético"

15 <400> 192

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

ES 2 770 976 T3

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

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

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

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

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 193

< 211> 119

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-24 sintético"

<400> 193

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

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

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

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

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

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

10

Cys Thr Arg Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 194

< 211> 119

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-25 sintético"

<400> 194

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

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

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

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

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

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

Cys Thr Arg Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

10

<210> 195

< 211> 119

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido HV-26 sintético"

<400> 195

ES 2 770 976 T3

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

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

Gly Phe 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 Asn Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Ile Ile Ser Gly 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 Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 196

< 211> 11

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-1 sintético"

<400> 196

10 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Arg Ser Leu His
1 5 10

<210> 197

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-2 sintético"

<400> 197

20 Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Leu His
1 5 10

<210> 198

< 211> 11

< 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-3 sintético"
 <400> 198
 Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Arg Tyr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 199
 < 211> 12
 10 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-4 sintético"
 15 <400> 199
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 <210> 200
 < 211> 12
 < 212> PRT
 20 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-5 sintético"
 <400> 200
 Arg Ala Ser Gln Thr Val Ser Arg Ser Tyr Leu Ala
 25 1 5 10
 <210> 201
 < 211> 16
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 30 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-6 sintético"
 <400> 201
 Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp
 1 5 10 15
 35 <210> 202

< 211> 17
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>

5 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-7 sintético"
 <400> 202

Lys	Ser	Ser	Gln	Asn	Val	Leu	Tyr	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Thr

<210> 203

10 < 211> 17
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente

15 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-8 sintético"
 <400> 203

Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Arg	Ser	Asn	Asn	Asn	Asn	Phe	Leu
1				5					10					15	

Ala

<210> 204

< 211> 17

20 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-9 sintético"

25 <400> 204

Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Leu	Tyr	Ser	Ser	Asn	Asn	Lys	His	Tyr	Leu
1				5					10					15	

Ala

<210> 205

< 211> 17

< 212> PRT

30 < 213> Secuencia artificial
 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-10 sintético"

<400> 205

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

5 <210> 206

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

10 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-11 sintético"

<400> 206

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 207

15 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

20 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-12 sintético"

<400> 207

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu
1 5 10 15

Ser

<210> 208

< 211> 11

25 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-13 sintético"

30 <400> 208

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Ser Ser Leu His
1 5 10

<210> 209

< 211> 7

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-1 sintético"

<400> 209

Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser
1 5

10

<210> 210

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-2 sintético"

<400> 210

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

20

<210> 211

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

25 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-3 sintético"

<400> 211

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 212

30

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

35 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-4 sintético"

<400> 212
 Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser
 1 5
 <210> 213
 < 211> 7
 5 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-5 sintético"
 10 <400> 213
 Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 214
 < 211> 7
 < 212> PRT
 15 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-6 sintético"
 <400> 214
 Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 20 1 5
 <210> 215
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-1 sintético"
 <400> 215
 His Gln Ser Ser Arg Leu Pro Phe Thr
 1 5
 30 <210> 216
 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 35 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-2 sintético"

<400> 216

Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Phe Thr
1 5

<210> 217

5 < 211> 8

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

10 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-3 sintético"

<400> 217

Gln Arg Tyr Gly Ser Ser Arg Thr
1 5

<210> 218

< 211> 9

15 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-4 sintético"

20 <400> 218

Gln Gln Phe Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 219

< 211> 9

< 212> PRT

25 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-5 sintético"

<400> 219

Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Phe Thr
1 5

30 <210> 220

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

35 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-6 sintético"

<400> 220

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ala Pro Phe Thr
1 5

5 <210> 221

< 211> 9

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

10 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-7 sintético"

<400> 221

Gln Gln Tyr Tyr Ile Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 222

15 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

20 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-8 sintético"

<400> 222

Gln Gln Tyr Tyr Ser Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 223

< 211> 5

25 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-1 sintético"

30 <400> 223

Arg Phe Ala Met His
1 5

<210> 224

< 211> 7

< 212> PRT

35 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-2 sintético"
 <400> 224
 Arg Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 5 1 5
 <210> 225
 < 211> 5
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 10 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-3 sintético"
 <400> 225
 Arg Tyr Ala Met His
 1 5
 15 <210> 226
 < 211> 5
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 20 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-4 sintético"
 <400> 226
 Arg Tyr Gly Val Ser
 1 5
 <210> 227
 25 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 30 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-5 sintético"
 <400> 227
 Ser Gly Gly Phe Tyr Trp Ser
 1 5
 <210> 228
 < 211> 7
 35 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-6 sintético"

5 <400> 228

Ser Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 229

< 211> 7

< 212> PRT

10 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-7 sintético"

<400> 229

Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn

1 5

<210> 230

< 211> 7

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

20 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-8 sintético"

<400> 230

Ser Asn Ser Ala Thr Trp Asn

1 5

25 <210> 231

< 211> 5

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

30 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-9 sintético"

<400> 231

Ser Tyr Gly Ile Ser

1 5

<210> 232

35 < 211> 5

< 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 5 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-10 sintético"
 <400> 232
 Ser Tyr Tyr Trp Ser
 1 5
 <210> 233
 < 211> 5
 10 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-11 sintético"
 15 <400> 233
 Tyr Tyr Ala Ile His
 1 5
 <210> 234
 < 211> 16
 < 212> PRT
 20 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-1 sintético"
 <400> 234
 Arg Ile Tyr Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 25 1 5 10 15
 <210> 235
 < 211> 18
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 30 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-2 sintético"
 <400> 235

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Ser Asn His Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 236

< 211> 18

< 212> PRT

5 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-3 sintético"

<400> 236

Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Arg Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val Ser Val
1 5 10 15

Lys Ser

<210> 237

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

15 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-4 sintético"

<400> 237

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Gly Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 238

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

25 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-5 sintético"

<400> 238

Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

30 <210> 239

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

5 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-6 sintético"

<400> 239

Trp	Ile	Asn	Ala	Tyr	Asn	Gly	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Thr	Phe	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 240

10 < 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

15 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-7 sintético"

<400> 240

Trp	Ile	Thr	Thr	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu	Gln
1				5					10					15	

Gly

<210> 241

< 211> 16

20 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-8 sintético"

25 <400> 241

Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Asn	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser
1				5					10					15	

<210> 242

< 211> 14

< 212> PRT

30 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-1 sintético"

<400> 242

Glu Leu Glu Leu Arg Ser Phe Tyr Tyr Phe Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 243

5 < 211> 9

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

10 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-2 sintético"

<400> 243

Gly Gly Ala Ala Arg Gly Met Asp Val
1 5

<210> 244

< 211> 11

15 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-3 sintético"

20 <400> 244

Gly Thr Trp Lys Gln Leu Trp Phe Leu Asp His
1 5 10

<210> 245

< 211> 11

< 212> PRT

25 < 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-4 sintético"

<400> 245

Gly Val Phe Tyr Ser Lys Gly Ala Phe Asp Ile
30 1 5 10

<210> 246

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

35 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-5 sintético"

<400> 246

Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr
 1 5 10

5 <210> 247

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

10 < 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-6 sintético"

<400> 247

Gly Tyr Asp Val Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr
 1 5 10

<210> 248

15 < 211> 10

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

20 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-7 sintético"

<400> 248

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

<210> 249

< 211> 12

25 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-8 sintético"

30 <400> 249

Arg Val Arg Tyr Ser Gly Gly Tyr Ser Phe Asp Asn
 1 5 10

<210> 250

< 211> 11

< 212> PRT

35 < 213> Secuencia artificial

<220>
 < 223> Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-9 sintético
 <400> 250
 Gly Tyr Asp Leu Leu Thr Gly Tyr Pro Asp Tyr
 1 5 10
 5 <210> 251
 < 211> 12
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 10 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-C1 sintético"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (5)..(5)
 15 < 223> /sustituir="Thr"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (6)..(6)
 < 223> /sustituir="Ile"
 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (7)..(7)
 < 223> /sustituir="Gly"
 <220>
 25 < 221> VARIANTE
 < 222> (8)..(8)
 < 223> /sustituir="Ser"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 30 < 222> (9) .. (9)
 < 223> /sustituir=" "
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (10)..(10)
 35 < 223> /sustituir="Ser"
 <220>

```

< 221> VARIANTE
< 222> (12)..(12)
< 223> /sustituir="His" o "Asn"
<220>
5  < 221> misc_feature
    < 222> (1)..(12)
    < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en
    las anotaciones para las posiciones de la variante"
    <400> 251
    Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg Ser Tyr Leu Ala
10  1          5          10
    <210> 252
    < 211> 17
    < 212> PRT
    < 213> Secuencia artificial
15  <220>
    < 221> fuente
    < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL1-C2 sintético"
    <220>
    < 221> VARIANTE
20  < 222> (5)..(5)
    < 223> /sustituir="Asn"
    <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (9) .. (9)
25  < 223> /sustituir="Arg"
    <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (13)..(13)
    < 223> /sustituir="Asn" o "Arg"
30  <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (14)..(14)
    < 223> /sustituir="His"
    <220>
35  < 221> VARIANTE
    < 222> (15)..(15)

```

< 223> /sustituir="Tyr"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (17)..(17)
 5 < 223> /sustituir="Ala" o "Ser"
 <220>
 < 221> misc_feature
 < 222> (1)..(17)
 10 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"
 <400> 252
 Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser Ser Asn Asn Lys Asn Phe Leu
 1 5 10 15
 Thr
 <210> 253
 < 211> 7
 15 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-C1 sintético"
 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (1)..(1)
 < 223> /sustituir="Ala"
 <220>
 25 < 221> VARIANTE
 < 222> (4)..(4)
 < 223> /sustituir="Ser"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 30 < 222> (5)..(5)
 < 223> /sustituir="Leu"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (6)..(6)
 35 < 223> /sustituir="Gln"

<220>
 < 221> misc_feature
 < 222> (1)..(7)
 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en
 5 las anotaciones para las posiciones de la variante"
 <400> 253
 Tyr Ala Ser Gln Ser Leu Ser
 1 5
 <210> 254
 < 211> 7
 10 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-C2 sintético"
 15 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (1)..(1)
 < 223> /sustituir="Leu"
 <220>
 20 < 221> VARIANTE
 < 222> (2)..(2)
 < 223> /sustituir="Gly"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 25 < 222> (4)..(4)
 < 223> /sustituir="Asn"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (7)..(7)
 30 < 223> /sustituir="Ser"
 <220>
 < 221> misc_feature
 < 222> (1)..(7)
 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en
 35 las anotaciones para las posiciones de la variante"
 <400> 254
 Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

<210> 255
 < 211> 7
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 5 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL2-C3 sintético"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 10 < 222> (1)..(1)
 < 223> /sustituir="Trp"
 <220>
 < 221> misc_feature
 < 222> (1)..(7)
 15 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"
 <400> 255
 Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
 1 5
 <210> 256
 20 < 211> 9
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 <220>
 < 221> fuente
 25 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRL3-C1 sintético"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (1)..(1)
 < 223> /sustituir="His"
 30 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (3)..(3)
 < 223> /sustituir="Tyr" o "Phe"
 <220>
 35 < 221> VARIANTE
 < 222> (4)..(4)

< 223> /sustituir="Ser" o "Gly"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (5)..(5)
 5 < 223> /sustituir="Arg" o "Ile"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (6)..(6)
 < 223> /sustituir="Ser" o "Ala" o "Leu"
 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (8)..(8)
 < 223> /sustituir="Leu" o "Trp"
 <220>
 15 < 221> misc_feature
 < 222> (1)..(9)
 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"
 <400> 256
 Gln Gln Ser Tyr Ser Pro Pro Phe Thr
 20 1 5
 <210> 257
 < 211> 5
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-C1 sintético"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 30 < 222> (1)..(1)
 < 223> /sustituir="Ser" o "Tyr"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (2)..(2)
 35 < 223> /sustituir="Phe"
 <220>

```

< 221> VARIANTE
< 222> (3)..(3)
< 223> /sustituir="Gly" o "Tyr"
<220>
5  < 221> VARIANTE
    < 222> (4)..(4)
    < 223> /sustituir="Val" o "Ile" o "Trp"
    <220>
    < 221> VARIANTE
10  < 222> (5)..(5)
    < 223> /sustituir="Ser"
    <220>
    < 221> misc_feature
    < 222> (1)..(5)
15  < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en
    las anotaciones para las posiciones de la variante"
    <400> 257
    Arg Tyr Ala Met His
    1           5
    <210> 258
20  < 211> 7
    < 212> PRT
    < 213> Secuencia artificial
    <220>
    < 221> fuente
25  < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH1-C2 sintético"
    <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (1)..(1)
    < 223> /sustituir="Ser"
30  <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (2)..(2)
    < 223> /sustituir="Asn"
    <220>
35  < 221> VARIANTE
    < 222> (3)..(3)

```

< 223> /sustituir="Ser"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (4)..(4)
 5 < 223> /sustituir="Phe" o "Ala"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (5)..(5)
 < 223> /sustituir="Ala" o "Thr"
 10 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (7)..(7)
 < 223> /sustituir="Asn"
 <220>
 15 < 221> misc_feature
 < 222> (1)..(7)
 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"
 <400> 258
 Arg Gly Gly Tyr Tyr Trp Ser
 20 1 5
 <210> 259
 < 211> 18
 < 212> PRT
 < 213> Secuencia artificial
 25 <220>
 < 221> fuente
 < 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-C1 sintético"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 30 < 222> (1)..(1)
 < 223> /sustituir="Tyr"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (2)..(2)
 35 < 223> /sustituir="Ile"
 <220>

< 221> VARIANTE
 < 222> (4)..(4)
 < 223> /sustituir="Thr"
 <220>
 5 < 221> VARIANTE
 < 222> (7)..(7)
 < 223> /sustituir="Arg"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 10 < 222> (8)..(8)
 < 223> /sustituir="Gly"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (9)..(9)
 15 < 223> /sustituir="Asn" o "Tyr"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (10)..(10)
 < 223> /sustituir="Thr"
 20 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (11)..(11)
 < 223> /sustituir="Asn" o "Tyr" o "Asp"
 <220>
 25 < 221> VARIANTE
 < 222> (13)..(13)
 < 223> /sustituir="Asn"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 30 < 222> (14)..(14)
 < 223> /sustituir="Pro"
 <220>
 < 221> VARIANTE
 < 222> (16)..(16)
 35 < 223> /sustituir="Leu"
 <220>
 < 221> misc_feature

< 222> (1)..(18)

< 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"

<400> 259

Arg	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Ser	Lys	Trp	Ser	Asn	His	Tyr	Ala	Val	Ser	Val
1				5					10					15	

5 Lys Ser

<210> 260

< 211> 17

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

10 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-C2 sintético"

<220>

< 221> VARIANTE

15 < 222> (7)..(7)

< 223> /sustituir="Ser"

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> (13)..(13)

20 < 223> /sustituir="Asp"

<220>

< 221> misc_feature

< 222> (1)..(17)

25 < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"

<400> 260

Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Gly	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 261

< 211> 17

30 < 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

<220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH2-C3 sintético"

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> (3)..(4)

5 < 223> /sustituir="Thr"

<220>

< 221> VARIANTE

< 222> (8)..(8)

< 223> /sustituir="Asn"

10 <220>

< 221> VARIANTE

< 222> (14)..(14)

< 223> /sustituir="Lys"

<220>

15 < 221> VARIANTE

< 222> (15)..(15)

< 223> /sustituir="Leu"

<220>

< 221> misc_feature

20 < 222> (1)..(17)

< 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en las anotaciones para las posiciones de la variante"

<400> 261

Trp	Ile	Asn	Ala	Tyr	Asn	Gly	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Thr	Phe	Gln
1				5					10					15	

25 Gly

<210> 262

< 211> 11

< 212> PRT

< 213> Secuencia artificial

30 <220>

< 221> fuente

< 223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido CDRH3-C1 sintético"

<220>

< 221> VARIANTE

35 < 222> (2)..(2)

< 223> /sustituir="Thr" o "Val"

```

<220>
< 221> VARIANTE
< 222> (3)..(3)
< 223> /sustituir="Trp" o "Phe"
5  <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (4)..(4)
    < 223> /sustituir="Lys" o "Tyr" o "Leu"
    <220>
10  < 221> VARIANTE
    < 222> (5)..(5)
    < 223> /sustituir="Gln" o "Ser"
    <220>
    < 221> VARIANTE
15  < 222> (6)..(6)
    < 223> /sustituir="Leu" o "Lys"
    <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (7)..(7)
20  < 223> /sustituir="Trp"
    <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (8)..(8)
    < 223> /sustituir="Phe" o "Ala"
25  <220>
    < 221> VARIANTE
    < 222> (9)..(9)
    < 223> /sustituir="Leu" o "Phe"
    <220>
30  < 221> VARIANTE
    < 222> (11)..(11)
    < 223> /sustituir="His" o "Ile"
    <220>
    < 221> misc_feature
35  < 222> (1)..(11)
    < 223> /nota="Los residuos de la variante dados en la secuencia no tienen preferencia con respecto a aquellos en
    las anotaciones para las posiciones de la variante"

```

<400> 262

Gly	Tyr	Asp	Ile	Leu	Thr	Gly	Tyr	Pro	Asp	Tyr
1				5					10	

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente al receptor tipo I del polipéptido de activación de la adenilato ciclasa de la pituitaria humana (PAC1), que comprende una región variable de cadena ligera y una región variable de cadena pesada, en el que:
 - 5 (a) la región variable de cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174;
 - (b) la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:156 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174; o
 - (c) la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de la
- 10 (c) la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:182.
2. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:182.
3. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:153 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174.
- 15 4. El anticuerpo aislado o el fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que la región variable de la cadena ligera comprende la secuencia de SEQ ID NO:156 y la región variable de la cadena pesada comprende la secuencia de SEQ ID NO:174.
5. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende:
 - (a) una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NOs:107-109 y 131-133; o
 - (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:82 y una cadena pesada que comprende una
- 25 (b) una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:82 y una cadena pesada que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NOs:107-109.
6. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 5, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:131.
7. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 5, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:132.
- 30 8. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 5, en el que el anticuerpo comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de SEQ ID NO:79 y una cadena pesada que comprende la secuencia de SEQ ID NO:133.
9. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fv, un díptico y un anticuerpo monocaténario.
- 35 10. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 9, en el que el anticuerpo monoclonal es un anticuerpo monoclonal completamente humano.
11. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 9, en el que el anticuerpo es un anticuerpo tipo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4, preferiblemente en el que el anticuerpo es un anticuerpo IgG1 aglucosilado.
12. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 11, en el que el anticuerpo comprende una mutación en la posición N297 en su cadena pesada, preferiblemente una mutación N297G en su cadena pesada.
- 45 13. El anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno del mismo según la reivindicación 12, en el que el anticuerpo comprende además las mutaciones R292C y V302C en su cadena pesada.
14. Un polinucleótido aislado que codifica un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 50

15. Un vector de expresión que comprende el polinucleótido según la reivindicación 14.
16. Una línea celular transformada con el vector de expresión según la reivindicación 15.
17. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 18. Un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para usar en el tratamiento de cefalea en un paciente.
19. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para usar según la reivindicación 18, en el que la cefalea es migraña o cefalea en racimo.
- 10 20. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para usar según la reivindicación 19, en el que la migraña es migraña episódica o migraña crónica.
21. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para usar según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que el uso comprende el tratamiento profiláctico.

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRL1-1	R A S Q S I G R – S L H	196
CDRL1-2	R A S Q S V G R – S L H	197
CDRL1-3	R A S Q S I S R – Y L N	198
CDRL1-4	R A S Q S V S S S Y L A	199
CDRL1-5	R A S Q T V S R S Y L A	200
CDRL1-13	R A S Q S I G S – S L H	208
CDRL1-C1	R A S Q S V S R S Y L A T I G S – S H N	251

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRL1-7	K S S Q N V L Y S S N N K N F L T	202
CDRL1-8	K S S Q S V L Y R S N N N N F L A	203
CDRL1-9	K S S Q S V L Y S S N N K H Y L A	204
CDRL1-10	K S S Q S V L Y S S N N K N F L T	205
CDRL1-11	K S S Q S V L Y S S N N K N Y L A	206
CDRL1-12	K S S Q S V L Y S S N N R N F L S	207
CDRL1-C2	K S S Q S V L Y S S N N K N F L T N R N H Y A R S	252

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRL2-1	Y A S Q S L S	209
CDRL2-2	A A S S L Q S	210
CDRL2-C1	Y A S Q S L S A S L Q	253

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRL2-3	G A S S R A T	211
CDRL2-4	L G S N R A S	212
CDRL2-C2	G A S S R A T L G N S	254

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRL2-5	R A S T R E S	213
CDRL2-6	W A S T R E S	214
CDRL2-C3	R A S T R E S W	255

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRL3-1	H Q S S R L P F T	215
CDRL3-2	Q Q S Y S P P F T	216
CDRL3-4	Q Q F G S S P W T	218
CDRL3-6	Q Q Y Y S A P F T	220
CDRL3-7	Q Q Y Y I S P L T	221
CDRL3-8	Q Q Y Y S S P F T	222
CDRL3-C1	Q Q S Y S P P F T H Y S R S L F G I A W L	256

Fig. 1

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:	Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRH1-1	R F A M H	223	CDRH1-2	R G G Y Y W S	224
CDRH1-3	R Y A M H	225	CDRH1-5	S G G F Y W S	227
CDRH1-4	R Y G V S	226	CDRH1-6	S G G Y Y W S	228
CDRH1-9	S Y G I S	231	CDRH1-7	S N S A A W N	229
CDRH1-10	S Y Y W S	232	CDRH1-8	S N S A T W N	230
CDRH1-11	Y Y A I H	233			
CDRH1-C1	R Y A M H S F G V S Y Y I W	257	CDRH1-C2	R G G Y Y W S S N S F A N A T	258

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRH2-8	Y I Y Y - S - G N T Y Y N P S L K S	241
CDRH2-1	R I Y T - S - G S T N Y N P S L K S	234
CDRH2-2	R T Y Y R S K W S N H Y A V S V K S	235
CDRH2-3	R T Y Y R S R W Y N D Y A V S V K S	236
CDRH2-C1	R T Y Y R S K W S N H Y A V S V K S Y I T - R G N T N N P L - Y Y D	259

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRH2-4	V I S Y D G G N K Y Y A E S V K G	237
CDRH2-5	V I S Y D G S N K Y Y A D S V K G	238
CDRH2-C2	V I S Y D G G N K Y Y A E S V K G S D	260

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRH2-6	W I N A Y N G H T N Y A Q T F Q G	239
CDRH2-7	W I T T Y N G N T N Y A Q K L Q G	240
CDRH2-C3	W I N A Y N G H T N Y A Q T F Q G T T N K L	261

Grupo de sec.	Secuencia	SEQ ID NO:
CDRH3-3	G T W K Q L W F L D H	236
CDRH3-4	G V F Y S K G A F D I	245
CDRH3-5	G Y D I L T G Y P D Y	246
CDRH3-6	G Y D V L T G Y P D Y	247
CDRH3-9	G Y D L L T G Y P D Y	250
CDRH3-C1	G Y D V L T G Y P D Y T W K Q L W F L H V F Y S K A F I L	262

Fig. 2