

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 784 900**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4741 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2015** **PCT/IB2015/059525**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2016** **WO16092508**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2015** **E 15816534 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020** **EP 3229803**

54 Título: **Tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama**

30 Prioridad:

12.12.2014 US 201462091200 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.10.2020

73 Titular/es:

MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL (50.0%)
55 Fruit Street
Boston, MA 02114, US y
NOVARTIS AG (50.0%)

72 Inventor/es:

SHENG, QING;
JAIN, RAKESH K.;
ASKOXYLAKIS, VASILEIOS;
FERRARO, GINO B.;
FUKUMURA, DAI y
KODACK, DAVID P.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 784 900 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

Tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica para su uso que comprende (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista de Her3, para la administración simultánea, por separado o secuencial para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en el cerebro (al cual se hace referencia en la presente como metástasis cerebrales del cáncer de mama).

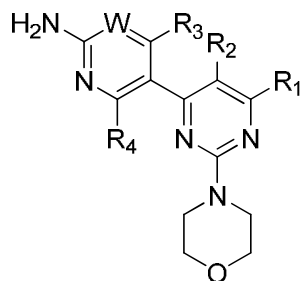
Antecedentes

Se han conseguido grandes avances en el desarrollo y la optimización de las terapias dirigidas a HER2 para el cáncer de mama. Los ejemplos de fármacos aprobados por la FDA con una eficacia clínica significativa para la enfermedad metastásica incluyen el anticuerpo anti-HER2 trastuzumab, el inhibidor dual de cinasas EGFR-HER2 lapatinib, el inhibidor de la dimerización anti-HER2-HER3 pertuzumab y el conjugado de anticuerpo-fármaco T-DM1 (Krop, I.E. *et al. Lancet Oncol* (2014); Slamon, D.J. *et al. The New England journal of medicine* **344**, 783-792 (2001)). Los datos clínicos revelan una mayor incidencia de metástasis cerebrales (MC) después de la terapia adyuvante con trastuzumab (Olson, EM *et al. Annals of oncology*: revista oficial de la Sociedad Europea de Oncología Médica / ESMO **24**, 1526-1533 (2013)). Esta incidencia es de incluso un 50% en pacientes con enfermedad avanzada. La MC establecida a menudo exhibe resistencia al trastuzumab, un fenómeno que se ha atribuido principalmente a la penetración inadecuada del anticuerpo a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (Lampson, L.A. *mAbs* **3**, 153-160 (2011)). Sin embargo, a pesar del suministro adecuado del fármaco, la eficacia de las moléculas de bajo peso molecular en la MC también se ve muy limitada y solo puede aumentarse marginalmente mediante la adición de modalidades terapéuticas adicionales (Lin, N.U. *et al. Journal of clinical oncology* **26**, 1993-1999 (2008); Lin, N.U. *et al. Clinical cancer research*: una revista oficial de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer **15**, 1452-1459 (2009); Bachelot, T. *et al. The lancet oncology* **14**, 64-71 (2013)). Las metástasis cerebrales constituyen una evolución devastadora del cáncer de mama. La patente WO-A1-2014177915, así como las publicaciones *Protein & Cell* **5** (6) páginas 457-468 (2014) *Clinical Cancer Research* **9**, octubre de 2003, páginas 4340-4346 y *Breast* **14**, 2005, página 425, describen una terapia combinada para las metástasis. Las opciones de tratamiento son limitadas y las mismas terapias anti-HER2 que retrasan el crecimiento sistémico no suelen controlar las metástasis cerebrales. Por lo tanto, resulta necesario identificar un fármaco o fármacos que puedan ser útiles para tratar las metástasis cerebrales del cáncer de mama.

Compendio de la invención

Las metástasis cerebrales del cáncer de mama son el resultado del cáncer de mama metastásico en el cerebro. La presente invención se basa en el sorprendente descubrimiento de que se puede utilizar una combinación de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y un antagonista de Her3 tal como se define en la reivindicación 1 para tratar metástasis cerebrales del cáncer de mama.

En un aspecto, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I)



(I),

donde

donde W es CR_w o N, donde
R_w se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,

- (6) sulfonamida;
- R₁ se selecciona del grupo constituido por:
- (1) hidrógeno,
 - (2) ciano,
 - (3) nitro,
 - (4) halógeno,
 - (5) alquilo sustituido y no sustituido,
 - (6) alquenoilo sustituido y no sustituido,
 - (7) alquinoilo sustituido y no sustituido,
 - (8) arilo sustituido y no sustituido,
 - (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 - (10) heterocíclico sustituido y no sustituido,
 - (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
 - (12) -COR_{1a},
 - (13) -CO₂R_{1a},
 - (14) -CONR_{1a}R_{1b},
 - (15) -NR_{1a}R_{1b},
 - (16) -NR_{1a}COR_{1b},
 - (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
 - (18) -OCOR_{1a},
 - (19) -OR_{1a},
 - (20) -SR_{1a},
 - (21) -SOR_{1a},
 - (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b} donde
- R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
- (a) hidrógeno,
 - (b) alquilo sustituido o no sustituido,
 - (c) arilo sustituido y no sustituido,
 - (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 - (e) heterocíclico sustituido y no sustituido, y
 - (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;
- R₂ se selecciona del grupo constituido por:
- (1) hidrógeno,
 - (2) ciano,
 - (3) nitro,
 - (4) halógeno,
 - (5) hidroxilo,
 - (6) amino,
 - (7) alquilo sustituido y no sustituido,
 - (8) -COR_{2a}, y
 - (9) -NR_{2a}COR_{2b}, donde
- R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
- (a) hidrógeno y
 - (b) alquilo sustituido o no sustituido;
- R₃ se selecciona del grupo constituido por:
- (1) hidrógeno,
 - (2) ciano,
 - (3) nitro,
 - (4) halógeno,
 - (5) alquilo sustituido y no sustituido,
 - (6) alquenoilo sustituido y no sustituido,
 - (7) alquinoilo sustituido y no sustituido,
 - (8) arilo sustituido y no sustituido,
 - (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 - (10) heterocíclico sustituido y no sustituido,
 - (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
 - (12) -COR_{3a},
 - (14) -NR_{3a}R_{3b},
 - (13) -NR_{3a}COR_{3b},
 - (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
 - (16) -OR_{3a},
 - (17) -SR_{3a},
 - (18) -SOR_{3a},
 - (19) -SO₂R_{3a}, donde

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y

R₄ se selecciona del grupo constituido por

- (1) hidrógeno y
- (2) halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este, que reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoácidos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando, para su uso en el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama, donde la administración es simultánea, por separado o secuencial.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato.

En otra realización, el anticuerpo o fragmento contra Her3 comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera como se muestra en la Tabla 1 más adelante. En otra realización, el anticuerpo o fragmento contra Her3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133. En otro ejemplo, el antagonista de HER3 puede ser MOR10703, cuya secuencia se muestra en la Tabla 1 más adelante.

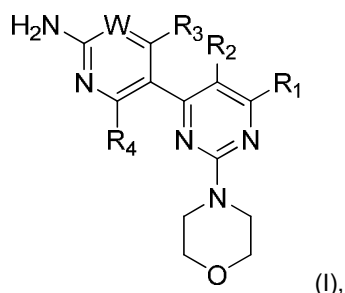
En otra realización de la invención, la combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer cerebral incluye 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato y un anticuerpo o fragmento de este que reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoácidos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando.

En otra realización de la invención, la combinación farmacéutica para su uso en el tratamiento de una metástasis cerebral del cáncer cerebral incluye 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato y un anticuerpo o fragmento contra Her3 que comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de una combinación farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (b) un antagonista de Her3 tal como un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este, para el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama y/o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama.

En una realización, las metástasis cerebrales del cáncer de mama son metástasis cerebrales de un cáncer de mama positivo para HER2.

En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar metástasis cerebrales del cáncer de mama que comprende administrar (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa que se selecciona del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I)



donde

donde W es CR_w o N, donde

R_w se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamida;

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterocicilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- (15) -NR_{1a}R_{1b},
- (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- (21) -SOR_{1a},
- (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b} donde

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterocicilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) -COR_{2a} y
- (9) -NR_{2a}COR_{2b}, donde

R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno y
- (b) alquilo sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterocicilo sustituido y no sustituido,

(11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,

(12) -COR_{3a},

(14) -NR_{3a}R_{3b}

(13) -NR_{3a}COR_{3b},

(15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},

(16) -OR_{3a},

(17) -SR_{3a},

(18) -SOR_{3a},

(19) -SO₂R_{3a}, donde

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo sustituido o no sustituido,

(c) arilo sustituido y no sustituido,

(d) heteroarilo sustituido y no sustituido,

(e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y

(f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y

R₄ se selecciona del grupo constituido por

(1) hidrógeno y

(2) halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este, donde el anticuerpo o fragmento reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoacídicos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoacídicos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando. En una realización, el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato y el anticuerpo o fragmento contra Her3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; y CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133. En otro ejemplo, el anticuerpo contra HER3 puede ser cualquier anticuerpo que se muestra en la Tabla 1, tal como MOR10703, cuya secuencia se muestra en la Tabla 1 más adelante. La combinación se puede administrar simultáneamente, por separado o de forma secuencial.

En otro aspecto más, la presente divulgación se refiere a un método para tratar metástasis cerebrales del cáncer de mama que comprende administrar (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa que es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este, donde el anticuerpo o fragmento reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoacídicos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoacídicos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando. En una realización, el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato y el anticuerpo o fragmento contra Her3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133. En otro ejemplo, el anticuerpo contra HER3 es MOR10703, cuya secuencia se muestra en la Tabla 1 más adelante.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende una combinación farmacéutica para su uso que comprende como agentes terapéuticos (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista de Her3 tal como un anticuerpo o fragmento de este, tal como se define en la reivindicación 1, junto con instrucciones para la administración simultánea, por separado o secuencial de esta en el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama. El antagonista de HER3 útil en la combinación para su uso de la invención puede ser un anticuerpo o fragmento de este que reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoacídicos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoacídicos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando. En un ejemplo, el antagonista de HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133. En otro ejemplo, el antagonista de HER3 puede ser MOR10703, cuya secuencia se muestra en la Tabla 1 más adelante.

Descripción detallada de las figuras

La **Fig. 1** muestra una respuesta diferencial de tumores BT474-Gluc que crecen en el PAM (panículo adiposo mamario) (Fig1A) y tumores BT474-Gluc que crecen en el cerebro (Fig. 1B) a pesar de una inhibición de la diana y una penetración del fármaco similares.

5 La **Fig. 2** muestra una curva de crecimiento tumoral (2A) y un análisis de supervivencia (2B) de tumores cerebrales BT474-Gluc no tratados o tratados con el COMPUESTO A, MOR10703 o el COMPUESTO A y MOR10703.

La **Fig. 3** muestra una curva de crecimiento tumoral (3A) y un análisis de supervivencia (3B) de tumores cerebrales MDA-MB-361-Gluc no tratados o tratados con el COMPUESTO A, MOR10703 o el COMPUESTO A y MOR10703.

10 Descripción detallada

Las metástasis cerebrales constituyen una evolución devastadora del cáncer de mama. Actualmente las opciones de tratamiento son limitadas. La presente invención se basa en el descubrimiento de que la falta de respuesta a la inhibición de la vía de HER2 en el cerebro no se debe a una exposición y suministro del fármaco deficientes, sino al hecho de que HER3 se ve hiperactivado por el microentorno del cerebro y que el hecho de actuar terapéuticamente sobre esta vía resuelve la resistencia de las metástasis cerebrales del cáncer de mama positivo para HER2 a la inhibición de PI3K y mejora significativamente la supervivencia.

20 La presente solicitud se refiere a una combinación farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa, por ejemplo, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista de HER3, tal como se define en la reivindicación 1, para la administración simultánea, por separado o secuencial para su uso en el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama. En una realización, las metástasis cerebrales del cáncer de mama pueden ser de un cáncer de mama positivo para Her2. En otra realización, las metástasis cerebrales del cáncer de mama pueden ser de un cáncer de mama positivo para Her2 que también se ha determinado que tiene una mutación más de PIK3CA, por ejemplo, en el exón 1, 2, 5, 7, 9 o 20 (por ejemplo, en el exón 9 E545K o el exón 20 H1047R). El antagonista de HER3 puede ser un anticuerpo o fragmento de este que reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoacídicos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoacídicos 571, 582-584, 596-597, 600-602, y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando. Específicamente, el antagonista de HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133. En un ejemplo, el antagonista de HER3 puede ser MOR10703, cuya secuencia se muestra en la Tabla 1 más adelante.

Los términos generales utilizados en la presente se definen con los siguientes significados, a menos que se indique explícitamente lo contrario:

40 Las expresiones «que comprende» y «que incluye» se utilizan en la presente en su sentido abierto y no limitante, a menos que se indique lo contrario.

Se debe interpretar que los términos «un», «una», «el», «la» y referencias similares que se utilizan en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones adjuntas) cubren tanto el singular como el plural a menos que se indique lo contrario en la presente o se contradiga claramente por el contexto. Cuando se utiliza la forma del plural para compuestos, sales y similares, se considera que esto significa también un único compuesto, sal o similares.

50 El término «combinación» o «combinación farmacéutica» se define en la presente de modo que se refiera a una combinación fija en una forma farmacéutica unitaria, una combinación no fija o un kit de partes para la administración combinada donde el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y el antagonista de Her3 se pueden administrar independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan que los agentes terapéuticos muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico.

55 La expresión «combinación no fija» significa que los agentes terapéuticos, por ejemplo, el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y el antagonista de Her3 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, se administran ambos a un paciente como entidades o formas farmacéuticas separadas, ya sea de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo específicos, donde tal administración proporciona unos niveles terapéuticamente eficaces de los compuestos en el cuerpo del sujeto, por ejemplo, un mamífero o ser humano, que lo necesite. Por ejemplo, en una realización, el inhibidor de PI3k se administra diariamente y el antagonista de Her3 se administra semanalmente.

El término «kit de partes» se refiere a los agentes terapéuticos (a) y (b) tal como se han definido anteriormente que se dosifican independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades diferenciadas de los agentes terapéuticos (a) y (b), es decir, simultáneamente o en diferentes puntos de tiempo. Las partes del kit de

partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultáneamente o de forma escalonada cronológicamente, es decir, en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales del agente terapéutico (a) respecto al agente terapéutico (b) que se ha de administrar en el preparado combinado se puede modificar, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes que se ha de tratar o las necesidades del paciente individual.

La expresión «un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa» o «inhibidor de PI3K» se define en la presente de modo que se refiera a un compuesto que tiene como diana, reduce o inhibe la fosfatidilinositol 3-cinasa. Se ha demostrado que la actividad de la fosfatidilinositol 3-cinasa aumenta como respuesta a una serie de estímulos hormonales y de factores de crecimiento, que incluyen la insulina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina, factor de crecimiento epidérmico, factor estimulador de colonias y factor de crecimiento de hepatocitos, y se ha implicado en procesos relacionados con el crecimiento y la transformación celular.

La expresión «antagonista de Her3» se define en la presente de modo que se refiera a un inhibidor que tiene como diana, reduce o inhibe la actividad de Her3.

El término «HER3» o «receptor HER3» también conocido como «ErbB3», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la proteína HER3 de mamífero y se refiere al gen HER3 de mamífero. La proteína HER3 preferida es la proteína HER3 humana presente en la membrana celular de una célula. El gen HER3 humano se describe en la patente de EE. UU. N.º 5 480 968 y en Plowman *et al.*, (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:4905-4909. La HER3 humana es muy conocida y se define en el N.º de acceso NP_001973 (humana), y se representa más adelante como la SEQ ID NO: 1.

La expresión «ligando de HER3», tal como se utiliza en la presente, se refiere a polipéptidos que se unen a HER3 y la activan. Los ejemplos de ligandos de HER3 incluyen, sin carácter limitante, neuregulina 1 (NRG) y neuregulina 2, betacelulina, factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina, y epregulina. La expresión incluye fragmentos biológicamente activos y/o variantes de un polipéptido de origen natural.

La frase «actividad de HER3» o «activación de HER3», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un incremento en la oligomerización (por ejemplo, un incremento en los complejos que contienen HER3), la fosforilación de HER3, los reordenamientos conformacionales (por ejemplo, los inducidos por ligandos) y la señalización posterior mediada por HER3.

La expresión «señalización dependiente del ligando», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la activación de HER (por ejemplo, HER3) a través de un ligando. La activación de HER3 se pone de manifiesto por un incremento de la oligomerización (por ejemplo, heterodimerización) y/o la fosforilación de HER3 de modo que se activan vías de señalización posteriores (por ejemplo, PI3K). El anticuerpo o fragmento de este puede reducir de manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula estimulada expuesta a la proteína de unión al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo), en relación con una célula sin tratar (control), según se mide utilizando los ensayos descritos en los Ejemplos. La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular de origen natural (por ejemplo, MCF7) o puede producirse de forma recombinante introduciendo ácidos nucleicos que codifican la proteína HER3 en una célula hospedadora. La estimulación celular se puede producir mediante la adición exógena de un ligando de activación de HER3 o mediante la expresión endógena de un ligando de activación.

La expresión «señalización independiente del ligando», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la actividad celular de HER3 (por ejemplo, fosforilación) en ausencia de un requisito para la unión del ligando. Por ejemplo, la activación de HER3 independiente del ligando puede ser el resultado de la sobreexpresión de HER2 o de mutaciones activadoras en las parejas de los heterodímeros de HER3 tales como EGFR y HER2. El anticuerpo o fragmento de este puede reducir de manera estadísticamente significativa la cantidad de HER3 fosforilado en una célula expuesta a la proteína de unión al antígeno (por ejemplo, un anticuerpo), en relación con una célula sin tratar (control). La célula que expresa HER3 puede ser una línea celular de origen natural (por ejemplo, SK-Br-3) o puede producirse de forma recombinante introduciendo ácidos nucleicos que codifican la proteína HER3 en una célula hospedadora.

El término «bloquea», tal como se utiliza en la presente, se refiere a detener o evitar una interacción o un proceso, por ejemplo, detener la señalización dependiente del ligando o independiente del ligando.

El término «anticuerpo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a anticuerpos enteros que interaccionan (por ejemplo, mediante unión, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) con un epítipo de HER3 e inhiben la transducción de señales. Un «anticuerpo» de origen natural es una glucoproteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas mediante enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (abreviada en la presente como VH) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios: CH1, CH2 y CH3. Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera (abreviada en la presente como VL) y una región constante de la cadena ligera. La región constante de la cadena ligera está

compuesta por un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones de entramado (FR). Cada VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR dispuestas desde el extremo amino-terminal hasta el extremo carboxi-terminal en el orden siguiente: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interacciona con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a los tejidos o factores del hospedador, que incluyen varias células del sistema inmunitario (por ejemplo, células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema del complemento clásico. El término «anticuerpo» incluye, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos camelizados, anticuerpos quiméricos, Fv monocatenarios (scFv), Fv unidos por disulfuro (sdFv), fragmentos Fab, fragmentos F(ab') y anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) (que incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-Id para anticuerpos de la invención) y fragmentos de unión al epítipo de cualquiera de los anteriores. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase.

Tanto la cadena ligera como la pesada se dividen en regiones de homología estructural y funcional. Los términos «constante» y «variable» se utilizan funcionalmente. A este respecto, se apreciará que los dominios variables de las porciones de la cadena ligera (VL) y pesada (VH) determinan el reconocimiento y la especificidad del antígeno. Por el contrario, los dominios constantes de la cadena ligera (CL) y la cadena pesada (CH1, CH2 o CH3) confieren propiedades biológicas importantes tales como secreción, movilidad transplacentaria, unión al receptor Fc, unión al complemento y similares. Por convención, la numeración de los dominios de la región constante aumenta a medida que se vuelven más distantes respecto al sitio de unión al antígeno o al extremo amino-terminal del anticuerpo. El extremo N-terminal es una región variable y el extremo C-terminal es una región constante; los dominios CH3 y CL comprenden en realidad el extremo carboxi-terminal de la cadena pesada y ligera, respectivamente.

La expresión «fragmento de anticuerpo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a una o más porciones de un anticuerpo que conservan la capacidad para interaccionar de forma específica (por ejemplo, mediante unión, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) con un epítipo de HER3 e inhiben la transducción de señales. Los ejemplos de fragmentos de unión incluyen, sin carácter limitante, un fragmento Fab, un fragmento monovalente constituido por los dominios VL, VH, CL y CH1; un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd constituido por los dominios VH y CH1; un fragmento Fv constituido por los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341: 544-546), constituido por un dominio VH; y una región determinante de complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes diferentes, se pueden unir, utilizando métodos recombinantes, mediante un conector sintético que les permita ser preparados como una única cadena proteica en la cual las regiones VL y VH se aparean para formar moléculas monovalentes (que se conocen como Fv monocatenario (scFv); remítase, por ejemplo, a Bird *et al.*, (1988) *Science* 242:423-426; y Huston *et al.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883). Se pretende que tales anticuerpos monocatenarios también queden englobados en la expresión «fragmento de anticuerpo». Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia, y los fragmentos se criban para determinar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

La expresión «se une específicamente (o selectivamente)» a un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo de unión a HER3) se refiere a una reacción de unión que es determinante de la presencia de un antígeno afín (por ejemplo, un HER3 humano) en una población heterogénea de proteínas y otros productos biológicos. Además de la constante de equilibrio (K_A) indicada anteriormente, un anticuerpo de unión a HER3 también tiene habitualmente una constante de velocidad de disociación (K_D) (k_{off}/k_{on}) inferior a 5 x 10⁻² M, inferior a 10⁻² M, inferior a 5 x 10⁻³ M, inferior a 10⁻³ M, inferior a 5 x 10⁻⁴ M, inferior a 10⁻⁴ M, inferior a 5 x 10⁻⁵ M, inferior a 10⁻⁵ M, inferior a 5 x 10⁻⁶ M, inferior a 10⁻⁶ M, inferior a 5 x 10⁻⁷ M, inferior a 10⁻⁷ M, inferior a 5 x 10⁻⁸ M, inferior a 10⁻⁸ M, inferior a 5 x 10⁻⁹ M, inferior a 10⁻⁹ M, inferior a 5 x 10⁻¹⁰ M, inferior a 10⁻¹⁰ M, inferior a 5 x 10⁻¹¹ M, inferior a 10⁻¹¹ M, inferior a 5 x 10⁻¹² M, inferior a 10⁻¹² M, inferior a 5 x 10⁻¹³ M, inferior a 10⁻¹³ M, inferior a 5 x 10⁻¹⁴ M, inferior a 10⁻¹⁴ M, inferior a 5 x 10⁻¹⁵ M o inferior a 10⁻¹⁵ M o inferior, y se une a HER3 con una afinidad que es al menos dos veces mayor que su afinidad por unirse a un antígeno no específico (por ejemplo, HSA). En una realización, el anticuerpo o fragmento de este tiene una constante de disociación (K_d) inferior a 3000 pM, inferior a 2500 pM, inferior a 2000 pM, inferior a 1500 pM, inferior a 1000 pM, inferior a 750 pM, inferior a 500 pM, inferior a 250 pM, inferior a 200 pM, inferior a 150 pM, inferior a 100 pM, inferior a 75 pM, inferior a 10 pM, inferior a 1 pM según se evalúa utilizando un método descrito en la presente o conocido por un experto en la técnica (por ejemplo, un ensayo BIACore, ELISA, FACS, SET) (Biacore International AB, Uppsala, Suecia). El término «K_{asoc}» o «K_a», según se utiliza en la presente, se refiere a la velocidad de asociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular, mientras que el término «K_{dis}» o «K_d», según se utiliza en la presente, se refiere a la velocidad de disociación de una interacción anticuerpo-antígeno particular. El término «K_D», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la constante de disociación, que se obtiene a partir del cociente entre K_d y K_a (es decir, K_d/K_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de K_D para los anticuerpos se pueden determinar utilizando métodos muy consolidados en la técnica. Un método para determinar la K_D de un anticuerpo

consiste en utilizar resonancia de plasmones superficiales o utilizar un sistema de biosensor tal como un sistema Biacore®.

El término «anticuerpo», tal como se utiliza en la presente, se refiere a un anticuerpo que se une con HER3 y neutraliza la actividad biológica de señalización mediada por HER3, por ejemplo, reduce, disminuye y/o inhibe la actividad de señalización inducida por HER3, por ejemplo, en un ensayo de fosfo-HER3 o fosfo-Akt. Por consiguiente, se sobreentenderá que un anticuerpo que «inhibe» una o más de estas propiedades funcionales de HER3 (por ejemplo, actividades bioquímicas, inmunoquímicas, celulares, fisiológicas u otras actividades biológicas, o similares) según se determina de acuerdo con metodologías conocidas en la técnica y descritas en la presente, se relaciona con una disminución estadísticamente significativa en la actividad particular respecto a la observada en ausencia del anticuerpo (por ejemplo, o cuando está presente un anticuerpo de control de especificidad irrelevante). Un anticuerpo que inhibe la actividad de HER3 produce una disminución estadísticamente significativa de este tipo de al menos un 10% del parámetro medido, de al menos un 50%, 80% o 90%, y en ciertas realizaciones un anticuerpo útil en la combinación para su uso de la invención puede inhibir más de un 95%, 98% o 99% de la actividad funcional de HER3 como se pone de manifiesto mediante una reducción en el nivel de fosforilación celular de HER3. Los ejemplos no limitantes de antagonistas de HER3 incluyen anticuerpos o fragmentos de estos que se unen a un epítipo conformacional de un receptor HER3 que comprende residuos aminoacídicos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. Esta unión de los anticuerpos o fragmentos de estos con el dominio 2 y el dominio 4 estabiliza al receptor HER3 en una conformación inactiva o cerrada de modo que se inhibe la activación de HER3. Tales anticuerpos bloquean las vías de señalización HER3 tanto dependientes del ligando (por ejemplo, neuregulina) como independiente del ligando.

La expresión «anticuerpo aislado» se refiere a un anticuerpo que está sustancialmente exento de otros anticuerpos que tienen especificidades antigénicas diferentes (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a HER3 está sustancialmente exento de anticuerpos que se unen específicamente a antígenos distintos de HER3). Sin embargo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a HER3 puede tener reactividad cruzada con otros antígenos. Además, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente exento de otro material celular y/o productos químicos.

La expresión «composición farmacéutica» se define en la presente como referente a una mezcla o solución que contiene al menos un agente terapéutico que se ha de administrar a un sujeto, por ejemplo, un mamífero o ser humano, para tratar una enfermedad o afección particular que afecta al sujeto de esta.

La expresión «farmacéuticamente aceptable» se define en la presente como referente a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para entrar en contacto con los tejidos de un sujeto, por ejemplo, un mamífero o ser humano, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable.

El término «tratar» o «tratamiento», tal como se utiliza en la presente, comprende un tratamiento que atenúa, reduce o alivia al menos un síntoma en un sujeto o que produce un retraso del avance de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede ser la disminución de uno o varios síntomas de un trastorno o la erradicación completa de un trastorno tal como el cáncer. Dentro del significado de la presente invención, el término «tratar» también denota detener, retrasar el inicio (es decir, el período previo a la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una enfermedad.

La expresión «terapéuticamente activo de forma conjunta» o «efecto terapéutico conjunto», tal como se utiliza en la presente, significa que los agentes terapéuticos pueden administrarse por separado (de una manera escalonada cronológicamente, especialmente de una manera que siga una secuencia específica) en los intervalos de tiempo que se prefieran, en el animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, que ha de ser tratado, y mostrar aún así una interacción (preferentemente sinérgica) (efecto terapéutico conjunto). Se puede determinar si este es el caso, entre otros, siguiendo los niveles en sangre, mostrando que ambos agentes terapéuticos están presentes en la sangre del ser humano que se ha de tratar al menos durante ciertos intervalos de tiempo.

La expresión «cantidad farmacéuticamente eficaz» o «cantidad clínicamente eficaz» de una combinación farmacéutica de agentes terapéuticos es una cantidad suficiente para proporcionar una mejora observable respecto a los signos y síntomas clínicamente observables de la línea base de las metástasis cerebrales del cáncer de mama tratadas con la combinación.

La expresión «efecto sinérgico», tal como se utiliza en la presente, se refiere a la acción de dos agentes terapéuticos tales como, por ejemplo, (a) un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un antagonista de Her3, que producen un efecto, por ejemplo, ralentizar la evolución sintomática de una metástasis cerebral del cáncer de mama o síntomas de esta, que es mayor que la simple adición de los efectos de cada agente terapéutico administrado por sí mismo. Se puede calcular un efecto sinérgico, por ejemplo, utilizando métodos adecuados tales como la ecuación sigmoide de Emáx (Holford, N. H. G. y Scheiner, L. B., *Clin. Pharmacokinet.* 6: 429-

453 (1981)), la ecuación de la aditividad de Loewe (Loewe, S. y Muischnek, H., *Arch. Exp. Pathol Pharmacol.* 114: 313-326 (1926)) y la ecuación del efecto mediano (Chou, T. C. y Talalay, P., *Adv. Enzima Regul.* 22: 27-55 (1984)). Cada ecuación mencionada anteriormente se puede aplicar a los datos experimentales para generar una gráfica correspondiente con el fin de ayudar a evaluar los efectos de la combinación farmacológica. Las gráficas correspondientes asociadas con las ecuaciones mencionadas anteriormente son la curva de concentración-efecto, la curva de isoblograma y la curva del índice de combinación, respectivamente.

El término «sujeto» o «paciente», tal como se utiliza en la presente, incluye animales que son capaces de sufrir o padecer una metástasis cerebral del cáncer de mama. Los ejemplos de sujetos incluyen mamíferos, por ejemplo, seres humanos, perros, vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, gatos, ratones, conejos, ratas y animales no humanos transgénicos. En la realización preferida, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano que padece, que corre el riesgo de padecer o que es potencialmente capaz de padecer una metástasis cerebral del cáncer de mama.

El término «aproximadamente» o «alrededor de» tendrá el significado de dentro de un 10%, más preferentemente dentro de un 5%, de un valor o intervalo dado.

Antagonistas de HER3

En un ejemplo, el antagonista de HER3 útil para el tratamiento en el método descrito en la presente incluye un anticuerpo o fragmento de este que reconoce un estado conformacional específico de HER3 de tal manera que el anticuerpo o fragmento de este evita que HER3 interaccione con un correceptor (que incluye, sin carácter limitante, HER1, HER2 y HER4). En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de este evita que HER3 interaccione con un correceptor estabilizando al receptor HER3 en un estado inactivo o cerrado. En un caso, el anticuerpo o fragmento de este estabiliza al receptor HER3 uniéndose a residuos aminoacídicos dentro del dominio 2 y el dominio 4 de HER3. En este estado inactivo, el bucle de dimerización ubicado dentro del dominio 2 no queda expuesto y, por lo tanto, no está disponible para la dimerización con otros correceptores (incluidos, sin carácter limitante, HER1, HER2 y HER4). En un ejemplo, el anticuerpo reconoce un epítipo conformacional de un receptor HER3, donde el epítipo conformacional comprende residuos aminoacídicos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales tanto dependiente del ligando como independiente del ligando. El epítipo conformacional comprende los residuos aminoacídicos 265-277, 315 (del dominio 2), 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) o un subconjunto de estos. En un ejemplo, la VH del anticuerpo o fragmento de este se une a al menos uno de los siguientes residuos de HER3: Asn266, Lys267, Leu268, Thr269, Gln271, Glu273, Pro274, Asn275, Pro276, His277, Asn315, Asp571, Pro583, His584, Ala596, Lys597. En otro ejemplo, la VL del anticuerpo o fragmento de este se une a al menos uno de los siguientes residuos de HER3: Tyr265, Lys267, Leu268, Phe270, Gly582, Pro583, Lys597, Ile600, Lys602, Glu609, Arg611, Pro612, Cys613, His614, Glu615. El anticuerpo aislado o fragmento de este puede ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo sintético.

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento de este puede reconocer un epítipo conformacional de un receptor HER3, donde el epítipo conformacional comprende residuos aminoacídicos dentro del dominio 2 y el dominio 4 del receptor HER3, y donde el anticuerpo o fragmento de este inhibe la fosforilación de HER3 según se evalúa mediante un ensayo de fosforilación dependiente de ligando HER3 (por ejemplo, un ensayo utiliza células MCF7 estimuladas en presencia de neuregulina (NRG)). En este ejemplo, el anticuerpo o fragmento de este para un receptor HER3 puede tener una disociación (K_D) de al menos $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, 10^8 M^{-1} , 10^9 M^{-1} , 10^{10} M^{-1} , 10^{11} M^{-1} , 10^{12} M^{-1} o 10^{13} M^{-1} .

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento de este se puede unir al mismo epítipo conformacional que un anticuerpo descrito en la Tabla 1.

En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento de este se une a una proteína HER3 humana que tiene un epítipo conformacional que comprende (i) los residuos aminoacídicos de HER3 265-277 y 315 (del dominio 2) y (ii) los residuos aminoacídicos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de estos. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de este se une a aminoácidos dentro de, o que se solapan con, los residuos aminoacídicos 265-277 y 315 (del dominio 2) y (ii) los residuos aminoacídicos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento de este se une a aminoácidos dentro de (y/o secuencias de aminoácidos constituidas por) los aminoácidos 265-277 y 315 (del dominio 2) y (ii) los residuos aminoacídicos de HER3 571, 582-584, 596-597, 600-602, 609-615 (del dominio 4) de la SEQ ID NO: 1, o un subconjunto de estos. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento de este se une al epítipo conformacional de modo que restringe la movilidad del dominio 2 y el dominio 4, estabilizándolo en una conformación inactiva o cerrada. El fracaso a la hora de formar la conformación activa da como resultado el fracaso a la hora de activar la transducción de señales. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento de este se une al epítipo conformacional de modo que ocluye el bucle de dimerización dentro del dominio 2, lo que hace que no esté disponible para la interacción receptor-receptor. El fracaso a la hora de formar homo- o heterodímeros da como resultado el fracaso a la hora de activar la transducción de señales. La presente invención puede utilizar anticuerpos contra HER3 que reconocen un epítipo conformacional de HER3 tal como se define en la

reivindicación 1, de modo que bloquean las vías de transducción de señales de HER3 tanto dependientes del ligando como independientes del ligando. Tal clase de anticuerpos se describen en la Tabla 1.

Los ejemplos de anticuerpos que se unen específicamente a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo) son anticuerpos que comprenden un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375. Los ejemplos de anticuerpos que se unen específicamente a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo) son anticuerpos que comprenden un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374. Los ejemplos de anticuerpos que se unen específicamente a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo) son anticuerpos que comprenden una CDR de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las CDR de VH enumeradas en la Tabla 1, más adelante. En particular, los ejemplos de anticuerpos que se unen específicamente a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo) son anticuerpos que comprenden (o, como alternativa, están constituidos por) una, dos, tres, cuatro, cinco o más CDR de VH que tienen una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las CDR de VH enumeradas en la Tabla 1, más adelante.

En la presente se describen anticuerpos que incluyen aminoácidos que han sido mutados, pero que siguen teniendo al menos un 60, 70, 80, 90, 95 o 98 por ciento de identidad en las regiones CDR con las regiones CDR representadas en las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunos casos, estos incluyen secuencias de aminoácidos mutadas donde no se han mutado más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos en las regiones CDR en comparación con las regiones CDR representadas en la secuencia descrita en la Tabla 1, a la vez que siguen manteniendo su especificidad por el epítipo del anticuerpo original.

En la presente se describen anticuerpos que incluyen aminoácidos que han sido mutados, pero que siguen teniendo al menos un 60, 70, 80, 90, 95 o 98 por ciento de identidad en las regiones de entramado con las regiones de entramado representadas en las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunos casos, estos incluyen secuencias de aminoácidos mutadas donde no se han mutado más de 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 aminoácidos en las regiones de entramado en comparación con las regiones de entramado representadas en la secuencia descrita en la Tabla 1, a la vez que siguen manteniendo su especificidad por el epítipo del anticuerpo original. En la presente se describen secuencias de ácidos nucleicos que codifican VH, VL, la cadena pesada de longitud completa y la cadena ligera de longitud completa de los anticuerpos que se unen específicamente a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo).

Los anticuerpos contra HER3 útiles en la combinación para su uso de la invención se pueden unir al epítipo conformacional de HER3 que comprende residuos aminoacídicos del dominio 2 y el dominio 4 de HER3 tal como se define en la reivindicación 1.

Tabla 1: Ejemplos de anticuerpos contra HER3 útiles en la combinación para su uso de la presente invención

NÚMERO de SEQ ID	Región del Ab	
MOR09823		
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 4 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 5 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 6 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 7 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 8 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 9 (Chothia)	HCDR2	GAVGR
SEQ ID NO: 10 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 11 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 12 (Chothia)	LCDR2	GAS

ES 2 784 900 T3

SEQ ID NO: (Chothia) 13	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 14	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 15	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV TGAVGRITYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGLVTVSS
SEQ ID NO: 16	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATT AATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTC CTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 17	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGGCCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTACTGGTGCTGTTGGTCGTACTTATTAT CCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTACCGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTGG GGCCAAGGCACCCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 18	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 19	IgG1 pesada	

ES 2 784 900 T3

		QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV TGA VGR TYY PDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHN AKTKPREEQYNSTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYCKVSNKALPAPIEKTIS KAKGQPREPQVYTL PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR09824		
SEQ ID NO: 20 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 21 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 25 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 29 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 30 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 31 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 32	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFRSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 33	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 34	VL de ADN	

		GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATT AATTTATGGTGTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTC CTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 35	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAAGCGGCGGCGGCCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTATTTCTGCTTGGGGTCATGTTAAGTAT TATGCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTCA CGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAT GAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATT TGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 36	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPSTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 37	IgG1 pesada	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYF PEPVTWSNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSLKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTOKSLSLSPGK
MOR09825		
SEQ ID NO: 38 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 39 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 40 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 41 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA

ES 2 784 900 T3

SEQ ID NO: 42 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 43 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 44 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 45 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 46 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 50	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 51	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVT VSS
SEQ ID NO: 52	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAACTATT AATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTC CTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 53	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGCTATTAATTCTCAGGGTAAGTCTACTTAT TATGCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTACCATTTC CGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATT TGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGT TAGCTCA
SEQ ID NO: 54	Kappa ligera	

		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 55	IgG1 pesada	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYF PEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTY RVVSVLT V L H Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I SKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNH YTQKSLSLSPGK
MOR09974		
SEQ ID NO: 56 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 57 (Kabat)	HCDR2	VINPSGNFTNYADSVKG
SEQ ID NO: 58 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 59 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL A
SEQ ID NO: 60 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 61 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 62 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 63 (Chothia)	HCDR2	NPSGNF
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 67 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 68	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 69	VH	

		QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVTVSS
SEQ ID NO: 70	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATT AATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTC CTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 71	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTATTAATCCTTCTGGTAATTTTACTAAT TATGCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTC CGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTGTATATT TGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 72	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 73	IgG1 pesada	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV INPSGNFTNYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
MOR10452		

SEQ ID NO: 74 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 75 (Kabat)	HCDR2	NTSPIGYTTYAGSVKG
SEQ ID NO: 76 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 77 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 78 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 79 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 80 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 81 (Chothia)	HCDR2	SPIGY
SEQ ID NO: 82 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 83 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 84 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 85 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 86	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 87	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTTYAGSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGTLLTVSS
SEQ ID NO: 88	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATT AATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTC CTACTACCTTTGGCCAGGTACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 89	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCAATACTTCTCCTATTGGTTATACTTATTAT GCTGGTTCGTGAAGGGTCGTTTTACCATTTACGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGG GGCCAAGGCACCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 90	Kappa ligera	

		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEA
SEQ ID NO: 91	Cadena pesada (solo dominios VH y CH1)	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSN TSPIGYTYAGSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARWGD EGFDIWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKS
MOR10701		
SEQ ID NO: 92 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 93 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRSTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL A
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 97 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	HCDR2	GAVGRS
SEQ ID NO: 100 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 101 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 102 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 103 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 104	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 105	VH	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVT VSS
SEQ ID NO: 106	VL de ADN	

		GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTGAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 107	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGAAGCAC CTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGTAATACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 108	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQYSSFTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 109	IgG1 pesada	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKLEWVSV TGAVGRSTYYPDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYF PEPVTWSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
MOR10702		
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 111 (Kabat)	HCDR2	VISAWGHVKYYADSVKG
SEQ ID NO: 112 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI

ES 2 784 900 T3

SEQ ID NO: 113 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 114 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 115 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 116 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 117 (Chothia)	HCDR2	SAWGHV
SEQ ID NO: 118 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 119 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 122	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK
SEQ ID NO: 123	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVS ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGT LVT VSS
SEQ ID NO: 124	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 125	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTGATCAGCGCCTGGGGCCACGTGAAG TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGTTACCAT CAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCG ACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 126	Kappa ligera	

		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 127	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSV ISAWGHVKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTPPVLD DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK
MOR10703		
SEQ ID NO: 128 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 129 (Kabat)	HCDR2	AINSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 130 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 131 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 132 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 133 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 134 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR2	NSQGKS
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 138 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 139 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 140	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYSSFPTTFGQ GTKVEIK

ES 2 784 900 T3

SEQ ID NO: 141	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGQGTLTVSS
SEQ ID NO: 142	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTGAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 143	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCAACAGCCAGGGCAAGAGCAC CTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA TACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCAACGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 144	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYG ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYSSFP TTFGQ GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNN FYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQG LSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 145	IgG1 pesada	

ES 2 784 900 T3

		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSA INSQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARWG DEGFDIWGGQTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYIC NVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG GPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLD S DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNH YTQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S		
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 147 (Kabat)	HCDR2	AI <u>S</u> SQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 149 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL A
SEQ ID NO: 150 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 151 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 153 (Chothia)	HCDR2	<u>S</u> SQGKS
SEQ ID NO: 154 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 155 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 156 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 157 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 158	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 159	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAI <u>S</u> SQGKSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLTVSS
SEQ ID NO: 160	VL de ADN	

		GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 161	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCAC CTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 162	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 163	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISQGKSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR10703 N52G		
SEQ ID NO: 164 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 165 (Kabat)	HCDR2	AISQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 168 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 169 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEQ ID NO: 170 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY

SEQ ID NO: 171 (Chothia)	HCDR2	<u>G</u> SQGKS
SEQ ID NO: 172 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 173 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 174 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 175 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 176	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 177	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAI <u>G</u> SQGKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 178	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 179	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCGGCAGCCAGGGCAAGAGCAC CTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGTAATACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 180	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFPAKRVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 181	IgG1 pesada	

		EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAI <u>G</u> SNQKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR10703 N52S S52aN		
SEQ ID NO: 182 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	HCDR2	A <u>I</u> SNQKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL A
SEQ ID NO: 186 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 187 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 189 (Chothia)	HCDR2	<u>S</u> NQGKS
SEQ ID NO: 190 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 191 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 192 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 193 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 194	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 195	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAI <u>S</u> NQKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 196	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG

SEQ ID NO: 197	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCAGCAACCAGGGCAAGAGCAC CTACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 198	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 199	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISNQGKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGOPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR10703 A50V_N52S		
SEQ ID NO: 200 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 201 (Kabat)	HCDR2	<u>V</u> ISSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 202 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 203 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 204 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 205 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPPT
SEQ ID NO: 206 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 207 (Chothia)	HCDR2	<u>S</u> SQGKS
SEQ ID NO: 208 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 209 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 210 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 211 (Chothia)	LCDR3	YSSFPPT

SEQ ID NO: 212	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 213	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVS <u>VI</u> SSQGKSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLVTVSS
SEQ ID NO: 214	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 215	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGACGCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTCATCAGCAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCG ACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 216	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 217	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVS <u>VI</u> SSQGKSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT EVTCTVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR10703 A50V_N52G		
SEQ ID NO: 218 (Kabat)	HCDR1	SYAMS

SEQ ID NO: 219 (Kabat)	HCDR2	<u>V</u> IGSQGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 220 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 221 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 222 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 223 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 224 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 225 (Chothia)	HCDR2	<u>G</u> SQGKS
SEQ ID NO: 226 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 227 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 228 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 229 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 230	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 231	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVS <u>V</u> IGSQGKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTTLTVSS
SEQ ID NO: 232	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 233	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTCATCGGCAGCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CAGCCGGGACAACAGCAAGAACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCG ACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 234	Kappa ligera	

		DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 235	IgG1 pesada	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVS <u>VI</u> GSQKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK
MOR10703 S52aA		
SEQ ID NO: 236 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 237 (Kabat)	HCDR2	AIN <u>A</u> QKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 238 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 239 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 240 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 241 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 242 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 243 (Chothia)	HCDR2	<u>N</u> AQGKS
SEQ ID NO: 244 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 245 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 246 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 247 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 248	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQKPGKA PKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 249	VH	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAIN <u>A</u> QKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLTVSS
SEQ ID NO: 250	VL de ADN	

		GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTGAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 251	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCAACGCCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCG ACATCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 252	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 253	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAINA <u>Q</u> GKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK
MOR10703 S52aT		
SEQ ID NO: 254 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 255 (Kabat)	HCDR2	AIN <u>I</u> QGKSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 256 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 257 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 258 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 259 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 260 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY

ES 2 784 900 T3

SEQ ID NO: 261 (Chothia)	HCDR2	NTQGKS
SEQ ID NO: 262 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 263 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 264 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 265 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 266	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 267	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAINTQGKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLLTVSS
SEQ ID NO: 268	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTACCCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 269	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGCCATCAACACCCAGGGCAAGAGCACC TACTACGCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCG ACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 270	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 271	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAIN <u>T</u> QGKSTYYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK
MOR10701 R55S		
SEQ ID NO: 272 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 273 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>S</u> STYYPD SVKG
SEQ ID NO: 274 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 275 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWLA
SEQ ID NO: 276 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 277 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 278 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 279 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>S</u> S
SEQ ID NO: 280 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 281 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 282 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 283 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 284	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 285	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVG <u>S</u> STYYPD SVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 286	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG GCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGCCAGCCAGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC

		CAAGCAGATTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 287	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGCAGCACC TACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCAT CAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGC AGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGT GTACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCG ACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAGC TCA
SEQ ID NO: 288	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 289	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVG <u>ST</u> STYYPDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNYH TQKLSLSLSPGK
MOR10701 R55G		
SEQ ID NO: 290 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 291 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>G</u> STYYPDSVKG
SEQ ID NO: 292 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 293 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 294 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 295 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 296 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 297 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>G</u> S
SEQ ID NO: 298 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 299 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW

SEQ ID NO: 300 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 301 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 302	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 303	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVGGSTYYPD SV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGT LV TVSS
SEQ ID NO: 304	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTCAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 305	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCGGAAGCAC CTACTACCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGACTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCAACCGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 306	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLN N FYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 307	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVGGSTYYPD SV KGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGT LV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTH TC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEK TISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV M HEALHNHY TQKSLSLSPGK

MOR10701 R55K		
SEQ ID NO: 308 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 309 (Kabat)	HCDR2	VTGAVG <u>K</u> STYYPD ^S VKG
SEQ ID NO: 310 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 311 (Kabat)	LCDR1	RASQGISN ^W LA
SEQ ID NO: 312 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 313 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 314 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 315 (Chothia)	HCDR2	GAVG <u>K</u> S
SEQ ID NO: 316 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 317 (Chothia)	LCDR1	SQGISN ^W
SEQ ID NO: 318 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 319 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 320	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFS ^G SGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 321	VH	EVQLLES ^G GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVG <u>K</u> STYYPD ^S VKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGT ^L LVTVSS
SEQ ID NO: 322	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCCGCAAGGCCCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 323	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCTGTACAGGCGCGGTGGGCAAAAGCAC CTACTACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCA TCAGCCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTG CAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCG TGTA ^C TACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTC GACATCTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCAG CTCA
SEQ ID NO: 324	Kappa ligera	

		DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 325	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVGKSTYYPDSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR10701 delección S56		
SEQ ID NO: 326 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 327 (Kabat)	HCDR2	VTGAVGRTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 328 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 329 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 330 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 331 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 332 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 333 (Chothia)	HCDR2	GAVGRT
SEQ ID NO: 334 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 335 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 336 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 337 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 338	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 339	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVGRTYYPDSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLLTVSS
SEQ ID NO: 340	VL de ADN	

		GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTC GGGCCAGCCAGGGCATCAGCAACTGGCTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCT GATCTACGGCGCCAGCTCCCTGCAGAGCGGCGTGC CAAGCAGATTGAGCGGCAGCGGCTCCGGCACCGAC TTCACCCTGACCATCAGCAGCCTGCAGCCCCGAGGA CTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGCT TCCCCACCACCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAA ATCAAG
SEQ ID NO: 341	VH de ADN	GAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGG TGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACTGTCTTGCGCC GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACGCCATGAG CTGGGTCCGCCAGGCCCTGGCAAGGGACTGGAAT GGGTGTCCGTGACAGGCGCCGTGGGCAGAACCTAC TACCCCGACAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAG CCGGGACAACAGCAAGAACACCCTGTACCTGCAG ATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTA CTACTGTGCCAGATGGGGCGACGAGGGCTTCGACA TCTGGGGCCAGGGCACCTGGTCACCGTCAGCTCA
SEQ ID NO: 342	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYSSFTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 343	IgG1 pesada	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVTGAVGRITYPDVSKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKLSLSLSPGK
MOR12609		
SEQ ID NO: 344 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 345 (Kabat)	HCDR2	VINGLGYYTFYADSVKG
SEQ ID NO: 346 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 347 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 348 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 349 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFTT
SEQ ID NO: 350 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 351 (Chothia)	HCDR2	NGLGYT

ES 2 784 900 T3

SEQ ID NO: 352 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 353 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 354 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 355 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 356	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFAVYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 357	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVINGLGYYTFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW GQGTLVTVSS
SEQ ID NO: 358	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATTACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTTCTAATTGGCTGGCTTGG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAAACTATT AATTTATGGTGTCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATT TACCCTGACCATTAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTTC CTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATT AAA
SEQ ID NO: 359	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGTTATTAATGGTCTTGGTTATACTACTTTT TATGCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTC CGTGATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAAT GAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATT TGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 360	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFAVYYCQYSSFPPTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 361	IgG1 pesada	

		QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSVINGLYTTFYADSVKGRFTISR DNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIW QGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
MOR12610		
SEQ ID NO: 362 (Kabat)	HCDR1	SYAMS
SEQ ID NO: 363 (Kabat)	HCDR2	GTGPYGGTYYPDSVKG
SEQ ID NO: 364 (Kabat)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 365 (Kabat)	LCDR1	RASQGISNWL
SEQ ID NO: 366 (Kabat)	LCDR2	GASSLQS
SEQ ID NO: 367 (Kabat)	LCDR3	QQYSSFPTT
SEQ ID NO: 368 (Chothia)	HCDR1	GFTFSSY
SEQ ID NO: 369 (Chothia)	HCDR2	GPYGG
SEQ ID NO: 370 (Chothia)	HCDR3	WGDEGFDI
SEQ ID NO: 371 (Chothia)	LCDR1	SQGISNW
SEQ ID NO: 372 (Chothia)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 373 (Chothia)	LCDR3	YSSFPT
SEQ ID NO: 374	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTI SSLQPEDFAVYYCQQYSSFPTTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 375	VH	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLTVTVSS
SEQ ID NO: 376	VL de ADN	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGTCTAGCCTGAG CGCGAGCGTGGGTGATCGTGTGACCATACCTGCA GAGCGAGCCAGGGTATTCTAATTGGCTGGCTTG TACCAGCAGAAACCAGGTAAAGCACCGAACTATT AATTTATGGTGCTTCTTCTTTGCAAAGCGGGTCCC GTCCCGTTTTAGCGGCTCTGGATCCGGCACTGATTT TACCCTGACCATAGCAGCCTGCAACCTGAAGACT TTGCGGTTTATTATTGCCAGCAGTATTCTTCTTTT CTACTACCTTTGGCCAGGGTACGAAAGTTGAAATT AAA

SEQ ID NO: 377	VH de ADN	CAGGTGCAATTGGTGGAAGCGGCGGCGGCTGGT GCAACCGGGCGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCGG CCTCCGGATTTACCTTTAGCAGCTATGCGATGAGCT GGGTGCGCCAAGCCCCTGGGAAGGGTCTCGAGTGG GTGAGCGGTACTGGTCCTTATGGTGGTACTTATTAT CCTGATTCTGTAAAGGGTCGTTTTACCATTTCACGT GATAATTCGAAAAACACCCTGTATCTGCAAATGAA CAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATTATT GCGCGCGTTGGGGTGATGAGGGTTTTGATATTTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACGGTTAGCTCA
SEQ ID NO: 378	Kappa ligera	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISNWLAWYQ QKPGKAPKLLIYGASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFAVYYCQYSSFTTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 379	IgG1 pesada	QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSGTGPYGGTYYPDSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARWGDEGFDIWG QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKS CDKTHHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT P EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

Otros anticuerpos descritos en la presente incluyen aquellos en los que los aminoácidos o ácidos nucleicos que codifican los aminoácidos han sido mutados, pero siguen teniendo al menos un 60, 70, 80, 90, 95, 96, 97, 98 y 99 por ciento de identidad con las secuencias descritas en la Tabla 1. En algunos casos, estos incluyen secuencias de aminoácidos mutadas donde no se han mutado más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos en las regiones variables en comparación con las regiones variables representadas en la secuencia descrita en la Tabla 1, a la vez que se mantiene sustancialmente la misma actividad terapéutica.

Debido a que cada uno de estos anticuerpos o fragmentos de estos se puede unir a HER3, las secuencias de VH, VL, de la cadena ligera de longitud completa y de la cadena pesada de longitud completa (secuencias de aminoácidos y secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de aminoácidos) se pueden «mezclar y aparear» para crear otros anticuerpos de unión a HER3. Tales anticuerpos de unión a HER3 «mezclados y apareados» se pueden evaluar utilizando los ensayos de unión conocidos en la técnica (por ejemplo, ELISA y otros ensayos descritos en el documento WO2012022814). Cuando estas cadenas se mezclan y aparean, una secuencia de VH de un apareamiento VH/VL particular se debe reemplazar por una secuencia de VH estructuralmente similar. Del mismo modo, una secuencia de cadena pesada de longitud completa de un apareamiento particular de cadena pesada de longitud completa/cadena ligera de longitud completa se debe reemplazar por una secuencia de cadena pesada de longitud completa estructuralmente similar. Del mismo modo, una secuencia de VL de un apareamiento VH/VL particular se debe reemplazar por una secuencia de VL estructuralmente similar. Del mismo modo, una secuencia de cadena ligera de longitud completa de un apareamiento particular de cadena pesada de longitud completa/cadena ligera de longitud completa se debe reemplazar por una secuencia de cadena ligera de longitud completa estructuralmente similar. Por consiguiente, los ejemplos de anticuerpos que se unen específicamente a HER3 (por ejemplo, humana y/o de cinomólogo) son un anticuerpo monoclonal aislado o fragmento de este que tiene: una región variable de la cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375; y una región variable de la cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374;

En otro aspecto, los ejemplos de anticuerpos de unión a HER3 son aquellos que comprenden las CDR1, CDR2 y CDR3 de la cadena pesada y la cadena ligera que se describen en la Tabla 1 o combinaciones de estas. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 de VH de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368. Las secuencias de aminoácidos de las CDR2 de VH de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VH de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370. Las secuencias de aminoácidos de las CDR1 de VL de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371. Las secuencias de aminoácidos de las CDR2 de VL de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372. Las secuencias de aminoácidos de las CDR3 de VL de los anticuerpos se muestran en las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373. Las regiones CDR se delimitan utilizando el sistema de Kabat (Kabat *et al.*, (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, quinta edición, Departamento de Sanidad y Servicios Sociales de los Estados Unidos, Publicación de NIH N.º 91-3242; Chothia *et al.*, (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917; Chothia *et al.*, (1989) *Nature* 342: 877-883; y Al-Lazikani *et al.*, (1997) *J. Mol. Biol.* 273, 927-948).

A continuación, se enumeran ejemplos de anticuerpos útiles en la combinación para su uso de la invención.

- 25 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 2; una CDR2 de SEQ ID NO: 3; una CDR3 de SEQ ID NO: 4; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 5; una CDR2 de SEQ ID NO: 6; y una CDR3 de SEQ ID NO: 7.
- 30 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 20; una CDR2 de SEQ ID NO: 21; una CDR3 de SEQ ID NO: 22; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 23; una CDR2 de SEQ ID NO: 24; y una CDR3 de SEQ ID NO: 25.
- 35 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 38; una CDR2 de SEQ ID NO: 39; una CDR3 de SEQ ID NO: 40; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 41; una CDR2 de SEQ ID NO: 42; y una CDR3 de SEQ ID NO: 43.
- 40 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 56; una CDR2 de SEQ ID NO: 57; una CDR3 de SEQ ID NO: 58; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 59; una CDR2 de SEQ ID NO: 60; y una CDR3 de SEQ ID NO: 61.
- 45 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 74; una CDR2 de SEQ ID NO: 75; una CDR3 de SEQ ID NO: 76; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 77; una CDR2 de SEQ ID NO: 78; y una CDR3 de SEQ ID NO: 79.
- 50 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 92; una CDR2 de SEQ ID NO: 93; una CDR3 de SEQ ID NO: 94; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 95; una CDR2 de SEQ ID NO: 96; y una CDR3 de SEQ ID NO: 97.
- 55 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 110; una CDR2 de SEQ ID NO: 111; una CDR3 de SEQ ID NO: 112; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 113; una CDR2 de SEQ ID NO: 114; y una CDR3 de SEQ ID NO: 115.
- 60 En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; una CDR2 de SEQ ID NO: 129; una CDR3 de SEQ ID NO: 130; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; una CDR2 de SEQ ID NO: 132; y una CDR3 de SEQ ID NO: 133.
- En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 146; una CDR2 de SEQ ID NO: 147; una CDR3 de SEQ ID NO: 148; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 149; una CDR2 de SEQ ID NO: 150; y una CDR3 de SEQ ID NO: 151.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 164; una CDR2 de SEQ ID NO: 165; una CDR3 de SEQ ID NO: 166; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 167; una CDR2 de SEQ ID NO: 168; y una CDR3 de SEQ ID NO: 169.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 182; una CDR2 de SEQ ID NO: 183; una CDR3 de SEQ ID NO: 184; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 185; una CDR2 de SEQ ID NO: 186; y una CDR3 de SEQ ID NO: 187.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 200; una CDR2 de SEQ ID NO: 201; una CDR3 de SEQ ID NO: 202; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 203; una CDR2 de SEQ ID NO: 204; y una CDR3 de SEQ ID NO: 205.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 218; una CDR2 de SEQ ID NO: 219; una CDR3 de SEQ ID NO: 220; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 221; una CDR2 de SEQ ID NO: 222; y una CDR3 de SEQ ID NO: 223.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 236; una CDR2 de SEQ ID NO: 237; una CDR3 de SEQ ID NO: 238; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 239; una CDR2 de SEQ ID NO: 240; y una CDR3 de SEQ ID NO: 241.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 254; una CDR2 de SEQ ID NO: 255; una CDR3 de SEQ ID NO: 256; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 257; una CDR2 de SEQ ID NO: 258; y una CDR3 de SEQ ID NO: 259.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 272; una CDR2 de SEQ ID NO: 273; una CDR3 de SEQ ID NO: 274; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 275; una CDR2 de SEQ ID NO: 276; y una CDR3 de SEQ ID NO: 277.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 290; una CDR2 de SEQ ID NO: 291; una CDR3 de SEQ ID NO: 292; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 293; una CDR2 de SEQ ID NO: 294; y una CDR3 de SEQ ID NO: 295.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 308; una CDR2 de SEQ ID NO: 309; una CDR3 de SEQ ID NO: 310; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 311; una CDR2 de SEQ ID NO: 312; y una CDR3 de SEQ ID NO: 313.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 326; una CDR2 de SEQ ID NO: 327; una CDR3 de SEQ ID NO: 328; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 329; una CDR2 de SEQ ID NO: 330; y una CDR3 de SEQ ID NO: 331.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 344; una CDR2 de SEQ ID NO: 345; una CDR3 de SEQ ID NO: 346; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 347; una CDR2 de SEQ ID NO: 348; y una CDR3 de SEQ ID NO: 349.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 362; una CDR2 de SEQ ID NO: 363; una CDR3 de SEQ ID NO: 364; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 365; una CDR2 de SEQ ID NO: 366; y una CDR3 de SEQ ID NO: 367.

A continuación, se enumeran ejemplos de anticuerpos útiles en la combinación para su uso de la invención.

En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 15 y VL de SEQ ID NO: 14. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 33 y

VL de SEQ ID NO: 32. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 51 y VL de SEQ ID NO: 50. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una SEQ ID NO: 69 y VL de SEQ ID NO: 68. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 87 y VL de SEQ ID NO: 86. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 105 y VL de SEQ ID NO: 104. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 123 y VL de SEQ ID NO: 122. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 141 y VL de SEQ ID NO: 140. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 159 y VL de SEQ ID NO: 158. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 177 y VL de SEQ ID NO: 176. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 195 y VL de SEQ ID NO: 194. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 213 y VL de SEQ ID NO: 212. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 231 y VL de SEQ ID NO: 230. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 249 y VL de SEQ ID NO: 248. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 267 y VL de SEQ ID NO: 266. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 285 y VL de SEQ ID NO: 284. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 303 y VL de SEQ ID NO: 302. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 321 y VL de SEQ ID NO: 320. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 339 y VL de SEQ ID NO: 338. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 357 y VL de SEQ ID NO: 356. En una realización específica, un anticuerpo que se une a HER3 comprende una VH de SEQ ID NO: 375 y VL de SEQ ID NO: 374.

Tal como se utiliza en la presente, un anticuerpo humano comprende regiones variables de la cadena pesada o ligera o cadenas pesadas o ligeras de longitud completa que son «el producto de» o «derivan de» una secuencia de la línea germinal particular si las regiones variables o cadenas de longitud completa del anticuerpo se obtienen de un sistema que utiliza genes de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Tales sistemas incluyen inmunizar un ratón transgénico que porta genes de inmunoglobulina humana con el antígeno de interés o cribar una genoteca de inmunoglobulinas humanas expresadas en fagos con el antígeno de interés. Un anticuerpo humano que es «el producto de» o «deriva de» una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana se puede identificar como tal comparando la secuencia de aminoácidos del anticuerpo humano con las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulinas de la línea germinal humana y seleccionando la secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana que tenga la secuencia más parecida (es decir, el % de identidad más elevado) respecto a la secuencia del anticuerpo humano. Un anticuerpo humano que es «el producto de» o «derivado de» una secuencia de inmunoglobulina de la línea germinal humana particular puede contener diferencias de aminoácidos en comparación con la secuencia de la línea germinal, debido, por ejemplo, a mutaciones somáticas que se producen naturalmente o a la introducción intencionada de mutaciones dirigidas al sitio. Sin embargo, en las regiones de entramado de VH o VL, un anticuerpo humano seleccionado presenta habitualmente una identidad de al menos un 90% en la secuencia de aminoácidos respecto a la secuencia de aminoácidos codificada por un gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana y contiene residuos aminoacídicos que identifican al anticuerpo humano como humano cuando se compara con las secuencias de aminoácidos de inmunoglobulinas de la línea germinal de otras especies (por ejemplo, secuencias de la línea germinal de murino). En ciertos casos, un anticuerpo humano puede presentar una identidad de al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o al menos un 95 %, o incluso al menos un 96 %, 97 %, 98 % o 99 % en la secuencia de aminoácidos respecto a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. Habitualmente, un anticuerpo humano recombinante no tendrá más de 10 diferencias de aminoácidos respecto a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal humana en las regiones de entramado de VH o VL. En ciertos casos, el anticuerpo humano puede no tener más de 5, o incluso no más de 4, 3, 2 o 1 diferencias de aminoácidos respecto a la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. En el documento WO2012022814 se muestran diferentes versiones de la línea germinal que utilizan las secuencias de la línea germinal de VH y VL para un número representativo de anticuerpos contra HER3.

Los anticuerpos descritos en la presente pueden ser derivados de anticuerpos monocatenarios, diacuerpos, anticuerpos de dominio, nanocuerpos y unicuerpos. En otra realización más, la presente invención proporciona un anticuerpo o fragmento de este que comprende secuencias de aminoácidos que son homólogas respecto a las secuencias descritas en la Tabla 1, y dicho anticuerpo se une a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo) y conserva las propiedades funcionales deseadas tal como se define en la reivindicación 1. Por ejemplo, un anticuerpo monoclonal aislado (o un fragmento funcional de este) que se une a HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo) es uno que comprende una región variable de la cadena pesada y una región variable de la cadena ligera, donde la región variable de la cadena pesada comprende una secuencia de aminoácidos que presenta al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto a una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 15, 33, 51, 69, 87, 105, 123, 141, 159, 177, 195, 213, 231, 249, 267, 285, 303, 321, 339, 357, y 375; la región variable de la cadena ligera comprende una secuencia de aminoácidos que presenta al menos un 80%, al menos un 90% o al menos un 95% de identidad respecto a una

secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 14, 32, 50, 68, 86, 104, 122, 140, 158, 176, 194, 212, 230, 248, 266, 284, 302, 320, 338, 356, y 374;) y que neutraliza la actividad de señalización de HER3, que se puede medir en un ensayo de fosforilación u otra medida de la señalización de HER (por ejemplo, ensayos de fosfo-HER3, fosfo-Akt, proliferación celular y ensayos de bloqueo de ligandos tal como se describe en el documento WO2012022814). En la presente también se describen secuencias de nucleótidos progenitoras de la cadena pesada y ligera variables; y secuencias de la cadena pesada y ligera de longitud completa optimizadas para la expresión en una célula de mamífero. También se describen aminoácidos o ácidos nucleicos que han sido mutados, pero que siguen teniendo al menos un 60, 70, 80, 90, 95 o 98% de identidad porcentual respecto a las secuencias descritas anteriormente. En algunos casos, estas secuencias de aminoácidos multadas en las que no se han mutado más de 1, 2, 3, 4 o 5 aminoácidos por delección, inserción o sustitución de aminoácidos en las regiones variables en comparación con las regiones variables representadas en la secuencia descrita anteriormente.

En otros ejemplos, las secuencias de aminoácidos de VH y/o VL pueden presentar un 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad respecto a las secuencias expuestas en la Tabla 1. En otros ejemplos, las secuencias de aminoácidos de VH y/o VL pueden ser idénticas excepto por una sustitución de un aminoácido en no más de 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones de aminoácidos. Un anticuerpo que tenga regiones VH y VL con una identidad elevada (es decir, de un 80% o superior) respecto a las regiones VH y VL de los anticuerpos descritos en la Tabla 1 se puede obtener mediante mutagénesis (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mediada por PCR), seguida por la evaluación del anticuerpo alterado codificado para determinar la función retenida utilizando los ensayos funcionales descritos en la presente.

En otros ejemplos, las regiones variables de las secuencias de nucleótidos de la cadena pesada y/o la cadena ligera pueden presentar un 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad respecto a las secuencias expuestas anteriormente.

En ciertos ejemplos, un anticuerpo tiene una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 y una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias CDR1, CDR2 y CDR3, donde una o más de estas secuencias CDR tienen secuencias de aminoácidos especificadas basadas en los anticuerpos descritos en la presente o modificaciones conservadoras de estas, y donde los anticuerpos conservan las propiedades funcionales deseadas de los anticuerpos de unión a HER3.

Por consiguiente, un ejemplo de un anticuerpo monoclonal contra HER3 aislado, o un fragmento de este, es uno constituido por una región variable de la cadena pesada que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3 y una región variable de la cadena ligera que comprende secuencias de CDR1, CDR2 y CDR3, donde: las secuencias de aminoácidos de CDR1 de la región variable de la cadena pesada se seleccionan del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 2, 8, 20, 26, 38, 44, 56, 62, 74, 80, 92, 98, 110, 116, 128, 134, 146, 152, 164, 170, 182, 188, 200, 206, 218, 224, 236, 242, 254, 260, 272, 278, 290, 296, 308, 314, 326, 332, 344, 350, 362, y 368, y modificaciones conservadoras de estas; las secuencias de aminoácidos de CDR2 de la región variable de la cadena pesada se seleccionan del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 3, 9, 21, 27, 39, 45, 57, 63, 75, 81, 93, 99, 111, 117, 129, 135, 147, 153, 165, 171, 183, 189, 201, 207, 219, 225, 237, 243, 255, 261, 273, 279, 291, 297, 309, 315, 327, 333, 345, 351, 363, y 369 y modificaciones conservadoras de estas; las secuencias de aminoácidos de CDR3 de la región variable de la cadena pesada se seleccionan del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 4, 10, 22, 28, 40, 46, 58, 64, 76, 82, 94, 100, 112, 118, 130, 136, 148, 154, 166, 172, 184, 190, 202, 208, 220, 226, 238, 244, 256, 262, 274, 280, 292, 298, 310, 316, 328, 334, 346, 352, 364, y 370 y modificaciones conservadoras de estas; las secuencias de aminoácidos de CDR1 de las regiones variables de la cadena ligera se seleccionan del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 5, 11, 23, 29, 41, 47, 59, 65, 77, 83, 95, 101, 113, 119, 131, 137, 149, 155, 167, 173, 185, 191, 203, 209, 221, 227, 239, 245, 257, 263, 275, 281, 293, 299, 311, 317, 329, 335, 347, 353, 365, y 371 y modificaciones conservadoras de estas; las secuencias de aminoácidos de CDR2 de las regiones variables de la cadena ligera se seleccionan del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 6, 12, 24, 30, 42, 48, 60, 66, 78, 84, 96, 102, 114, 120, 132, 138, 150, 156, 168, 174, 186, 192, 204, 210, 222, 228, 240, 246, 258, 264, 276, 282, 294, 300, 312, 318, 330, 336, 348, 354, 366, y 372, y modificaciones conservadoras de estas; las secuencias de aminoácidos de CDR3 de las regiones variables de la cadena ligera se seleccionan del grupo constituido por las SEQ ID NOs: 7, 13, 25, 31, 43, 49, 61, 67, 79, 85, 97, 103, 115, 121, 133, 139, 151, 157, 169, 175, 187, 193, 205, 211, 223, 229, 241, 247, 259, 265, 277, 283, 295, 301, 313, 319, 331, 337, 349, 355, 367, y 373, y modificaciones conservadoras de estas; el anticuerpo o fragmento de este se une específicamente a HER3 y neutraliza la actividad de HER3 mediante la inhibición de una vía de señalización de HER3, lo que se puede medir en un ensayo de fosforilación u otra medida de la señalización de HER (por ejemplo, ensayos de fosfo-HER3, ensayos de fosfo-Akt, proliferación celular y ensayos de bloqueo de ligandos tal como se describe en el documento WO2012022814).

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento de este es uno que compite de forma cruzada con un anticuerpo descrito en la Tabla 1. Los anticuerpos pueden comprender una VH seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 249, SEQ ID NO: 267, SEQ ID NO: 285, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 339, SEQ ID NO: 357, y

SEQ ID NO: 375; y una VL seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 86, SEQ ID NO: 104, SEQ ID NO: 122, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 176, SEQ ID NO: 194, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 230, SEQ ID NO: 248, SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 284, SEQ ID NO: 302, SEQ ID NO: 320, SEQ ID NO: 338, SEQ ID NO: 356, y SEQ ID NO: 374 o una secuencia de aminoácidos con un 97-99 por ciento de identidad de estas.

En otro ejemplo, el anticuerpo aislado o fragmento de este comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 2, 20, 38, 56, 74, 92, 110, 128, 146, 164, 182, 200, 218, 236, 254, 272, 290, 308, 326, 344, y 362; CDR2 seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 3, 21, 39, 57, 75, 93, 111, 129, 147, 165, 183, 201, 219, 237, 255, 273, 291, 309, 327, 345, y 363; CDR3 seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 4, 22, 40, 58, 76, 94, 112, 130, 148, 166, 184, 202, 220, 238, 256, 274, 292, 310, 328, 346, y 364; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 5, 23, 41, 59, 77, 95, 113, 131, 149, 167, 185, 203, 221, 239, 257, 275, 293, 311, 329, 347, y 365; CDR2 seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 6, 24, 42, 60, 78, 96, 114, 132, 150, 166, 186, 204, 222, 240, 258, 276, 294, 312, 330, 348, y 366; y CDR3 seleccionada del grupo constituido por SEQ ID NO: 7, 25, 43, 61, 79, 97, 115, 133, 151, 169, 187, 205, 223, 241, 259, 277, 295, 313, 331, 349, y 367.

Un anticuerpo aislado o fragmento de este útil en la combinación para su uso de la invención comprende una CDR1 de la región variable de la cadena pesada de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; CDR3 de SEQ ID NO: 130; una CDR1 de la región variable de la cadena ligera de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133.

Los anticuerpos utilizados en la combinación para su uso de la invención pueden ser un fragmento de un anticuerpo que se une a HER3 seleccionado del grupo constituido por: Fab, F(ab₂)', F(ab)₂', scFv, VHH, VH, VL, dAb.

En la presente se describen anticuerpos que interaccionan (por ejemplo, mediante unión, impedimento estérico, estabilización/desestabilización, distribución espacial) con el mismo epítipo que los anticuerpos de unión a HER3 descritos en la Tabla 1.

Son ejemplos los anticuerpos completamente humanos que se unen específicamente a una proteína HER3 (por ejemplo, HER3 humana y/o de cinomólogo/ratón/rata). En comparación con los anticuerpos quiméricos o humanizados, los anticuerpos de unión a HER3 humanos presentan una antigenicidad más reducida cuando se administran a sujetos humanos.

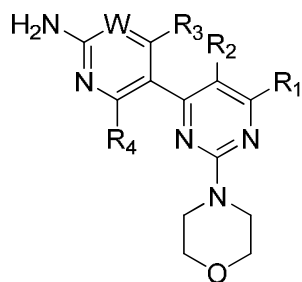
Los anticuerpos de unión a HER3 humanos se pueden generar empleando métodos que son conocidos en la técnica. Por ejemplo, la tecnología de humanización utilizada para convertir anticuerpos no humanos en anticuerpos humanos producidos por genomanipulación. La Publicación de Patente de EE. UU. N.º 20050008625 describe un método *in vivo* para reemplazar una región variable de un anticuerpo no humano por una región variable humana en un anticuerpo a la vez que se mantienen las mismas características de unión o se proporcionan mejores características de unión en relación con las del anticuerpo no humano.

En otro aspecto, se ilustran moléculas biparatópicas, biespecíficas o multiespecíficas que comprenden un anticuerpo de unión a HER3 o un fragmento de este. Un anticuerpo, o fragmentos de este, puede derivatizarse o unirse con otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína (por ejemplo, otro anticuerpo o ligando para un receptor) para generar una molécula biespecífica que se una a al menos dos sitios de unión o moléculas diana diferentes. De hecho, el anticuerpo puede derivatizarse o unirse con más de una molécula funcional diferente para generar moléculas biparatópicas o multiespecíficas que se unan a más de dos sitios de unión y/o moléculas diana diferentes; tales como moléculas biparatópicas o multiespecíficas. Para crear una molécula biespecífica, un anticuerpo se puede unir funcionalmente (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otra manera) a una o más moléculas de unión diferentes, tales como otro anticuerpo, fragmento de anticuerpo, péptido o mimético de unión, de modo que se obtenga como resultado una molécula biespecífica.

Inhibidores de PI3K

Los inhibidores de PI3-cinasas pueden incluir, sin carácter limitante, 4-[2-(1*H*-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]tieno[3,2-*d*]pirimidin-4-il]morfolina (también conocida como GDC 0941 y que se describe en las Publicaciones de PCT N.º WO 09/036082 y WO 09/055730), 2-metil-2-[4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidroimidazo[4,5-*c*]quinolin-1-il]fenil]propionitrilo (también conocido como BEZ 235 o NVP-BEZ 235 y que se describe en la Publicación de PCT N.º WO 06/122806), BKM120 y 2-amida 1-([4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)piridin-4-il]-tiazol-2-il]amida) del ácido (*S*)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (que también se conoce como BYL719).

En un ejemplo, las combinaciones para su uso de la presente invención incluyen un inhibidor de PI3K seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I),



(I),

donde

donde W es CR_w o N, donde

R_w se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamida;

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- (15) -NR_{1a}R_{1b},
- (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- (21) -SOR_{1a},
- (22) -SO₂NR_{1a}R_{1b} donde

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) -COR_{2a} y
- (9) -NR_{2a}COR_{2b}, donde

R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno y
- (b) alquilo sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) aro sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) -COR_{3a},
- (14) -NR_{3a}R_{3b}
- (13) -NR_{3a}COR_{3b},
- (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
- (16) -OR_{3a},
- (17) -SR_{3a},
- (18) -SOR_{3a},
- (19) -SO₂R_{3a}, donde

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) aro sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y

R₄ se selecciona del grupo constituido por

- (1) hidrógeno y
- (2) halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los radicales y símbolos que se utilizan en la definición de un compuesto de fórmula (I) tienen los significados que se describen en el documento WO 07/084786.

El compuesto inhibidor de PI3K de fórmula (I) puede estar presente en la combinación para su uso de la invención en forma de la base libre o una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Las sales adecuadas del compuesto de fórmula (I) incluyen, sin carácter limitante, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos tales como dimetil-, dietil-, dibutil- y diamilsulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Las sales adecuadas del compuesto de fórmula (I) incluyen además, sin carácter limitante, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como también amonio atóxico, amonio cuaternario y cationes de aminas, que incluyen, sin carácter limitante, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, piridina, picolina, trietanolamina y similares, y aminoácidos básicos como arginina, lisina y ornitina.

Un compuesto preferido de fórmula (I) para su uso en la combinación para su uso de la presente invención es el inhibidor de PI3K 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina (también conocida como BKM120) o su sal de tipo clorhidrato. La síntesis de este compuesto se describe en el documento WO 2007/084786 como Ejemplo 10.

Uso de la combinación y administración

De acuerdo con la presente invención, la combinación de un antagonista de HER3 y un inhibidor de PI3K se puede utilizar para el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama en un sujeto que lo necesite administrando al sujeto una combinación farmacéutica que comprende (a) una cantidad eficaz de una fosfatidilinositol 3-cinasa, por ejemplo, seleccionada del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I) y (b) una cantidad eficaz de un antagonista de Her3 tal como se define en la reivindicación 1. Preferentemente, estos agentes terapéuticos se administran con dosis terapéuticamente eficaces que, cuando se combinan, proporcionan un efecto beneficioso conjunto, por ejemplo, un efecto antiproliferativo sinérgico o mejorado, por ejemplo, respecto al retraso de la evolución de las metástasis cerebrales del cáncer de mama o respecto a un cambio en el volumen del tumor, en comparación con cualquiera de las monoterapias. La administración puede ser por separado, simultánea o secuencial. En una realización, el cáncer de mama es positivo para Her2 y se ha determinado que tiene una mutación más de PIK3CA en el exón 1, 2, 5, 7, 9 o 20 (por ejemplo, en el exón 9 E545K o el exón 20 H1047R).

En un aspecto, la presente divulgación se refiere a un método para tratar metástasis cerebrales del cáncer de mama que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una combinación de (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este tal como se ha descrito anteriormente en una cantidad que es terapéuticamente eficaz contra las metástasis cerebrales del cáncer de mama. En un caso, el cáncer de mama es positivo para Her2. En otro caso, el cáncer de mama es positivo para Her2 y se ha determinado que tiene una mutación más de PIK3CA, por ejemplo, en el exón 1, 2, 5, 7, 9 o 20 (por ejemplo, en el exón 9 E545K o el exón 20 H1047R).

En un aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de la combinación de (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este tal como se ha descrito anteriormente para la preparación de un medicamento para tratar metástasis cerebrales del cáncer de mama. En un caso, el cáncer de mama es positivo para Her2. En otro caso, el cáncer de mama es positivo para Her2 y se ha determinado que tiene una mutación más de PIK3CA, por ejemplo, en el exón 1, 2, 5, 7, 9 o 20 (por ejemplo, en el exón 9 E545K o el exón 20 H1047R).

A un paciente que padece una metástasis cerebral del cáncer de mama, se le puede administrar por separado, de forma simultánea o secuencial una combinación que comprende (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un antagonista de Her3 tal como se describe en la presente para el tratamiento de dicha metástasis cerebral del cáncer de mama. La administración de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y un antagonista de Her3 puede dar como resultado no solo un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico en comparación con la monoterapia de los agentes terapéuticos individuales de la combinación, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo, respecto al alivio, retraso de la evolución o inhibición de los síntomas, sino también efectos beneficiosos sorprendentes adicionales, por ejemplo, menos efectos secundarios, una calidad de vida mejorada o una morbilidad reducida, en comparación con una monoterapia que aplica solo uno de los agentes farmacéuticamente terapéuticos utilizados en la combinación para su uso de la invención. En una realización, se reduce la evolución de las metástasis cerebrales.

Un beneficio adicional consiste en que se pueden utilizar dosis más bajas de los agentes terapéuticos del inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y un antagonista de Her3, por ejemplo, que las dosis no solo necesitan ser a menudo más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia o se pueden utilizar para disminuir la incidencia de efectos secundarios observados con solo uno de los agentes terapéuticos. Esto está de acuerdo con los deseos y requisitos de los pacientes que se han de tratar.

Se puede demostrar mediante modelos de prueba establecidos que el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y un antagonista de Her3 dan como resultado los efectos beneficiosos descritos anteriormente en la presente. El experto en la técnica está totalmente capacitado para seleccionar un modelo de prueba relevante para demostrar tales efectos beneficiosos. La actividad farmacológica de un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa y un antagonista de Her3 se puede demostrar, por ejemplo, en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba *in vitro* como se describe esencialmente más adelante en la presente.

La dosis óptima de cada agente terapéutico para el tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama se puede determinar empíricamente para cada individuo utilizando métodos conocidos y dependerá de una variedad de factores, que incluyen, sin carácter limitante, el grado de avance de la enfermedad; la edad, el peso corporal, la salud general, el género y la dieta del individuo; el tiempo y la vía de administración; y otros medicamentos que el individuo esté tomando. Las dosis óptimas se pueden establecer utilizando pruebas y procedimientos rutinarios que son muy conocidos en la técnica.

La cantidad de cada agente terapéutico que puede combinarse con los materiales portadores para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del individuo tratado y el modo particular de administración. En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias que contienen la combinación de agentes tal como se describe en la

presente contendrán las cantidades de cada agente de la combinación que se administran habitualmente cuando los agentes se administran solos.

La frecuencia de la dosis puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la afección particular que se ha de tratar. En general, se prefiere el uso de la dosis mínima que sea suficiente para proporcionar una terapia eficaz. En general, se puede monitorizar a los pacientes para determinar la efectividad terapéutica utilizando ensayos adecuados para la afección que se esté tratando, con lo que estarán familiarizados los expertos en la técnica.

Las proporciones, dosis individuales y combinadas, y concentraciones óptimas de los compuestos farmacológicos que producen eficacia sin toxicidad se basan en la cinética de la disponibilidad de los agentes terapéuticos en los sitios diana, y se determinan utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Las formulaciones de agentes terapéuticos y de diagnóstico se pueden preparar mezclando con portadores, excipientes o estabilizantes fisiológicamente aceptables en forma, por ejemplo, de polvos liofilizados, suspensiones densas, soluciones acuosas, lociones o suspensiones (remítase, por ejemplo, a Hardman *et al.*, (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Gennaro (2000) *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott, Williams y Wilkins, Nueva York, N.Y.; Avis, *et al.* (eds.) (1993) *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, Marcel Dekker, NY; Lieberman *et al.* (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, NY; Lieberman *et al.* (eds.) (1990) *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, Marcel Dekker, NY; Weiner y Kotkoskie (2000) *Excipient Toxicity and Safety*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, N.Y.).

La elección de un régimen de administración con fines terapéuticos depende de varios factores, que incluyen la velocidad de renovación sérica o tisular de la entidad, el nivel de síntomas, la inmunogenicidad de la entidad y la accesibilidad de las células diana en la matriz biológica. En ciertas realizaciones, un régimen de administración maximiza la cantidad de agente terapéutico administrado al paciente compatible con un nivel aceptable de efectos secundarios. En consecuencia, la cantidad de agente biológico administrado depende en parte de la entidad particular y de la gravedad de la afección que se esté tratando. Se encuentra disponible una guía para seleccionar las dosis apropiadas de anticuerpos, citocinas y moléculas de bajo peso molecular (remítase, por ejemplo, a Wawrzynczak (1996) *Antibody Therapy*, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, Reino Unido; Kresina (ed.) (1991) *Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis*, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y.; Bach (ed.) (1993) *Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases*, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y.; Baert *et al.*, (2003) *New Engl. J. Med.* 348:601-608; Milgrom *et al.*, (1999) *New Engl. J. Med.* 341:1966-1973; Slamon *et al.*, (2001) *New Engl. J. Med.* 344:783-792; Beniaminovit *et al.*, (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619; Ghosh *et al.*, (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32; Lipsky *et al.*, (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602).

Las combinaciones para su uso de la invención tal como se definen en la reivindicación 1 que comprenden anticuerpos contra Her3 o fragmentos de estos se pueden proporcionar por separado o de forma simultánea con el inhibidor de PI3K, y las composiciones que comprenden el anticuerpo se pueden proporcionar mediante una infusión continua o mediante dosis en intervalos de, por ejemplo, un día, una semana o 1-7 veces a la semana. Las dosis se pueden administrar por vía intravenosa, subcutánea, tópica, oral, nasal, rectal, intramuscular, intracerebral o por inhalación. Un protocolo de dosificación específico es uno que involucra la dosis o frecuencia de dosis máximas que evita efectos secundarios no deseables significativos. Una dosis semanal total puede ser de al menos 0,05 µg/kg de peso corporal, al menos 0,2 µg/kg, al menos 0,5 µg/kg, al menos 1 µg/kg, al menos 10 µg/kg, al menos 100 µg/kg, al menos 0,2 mg/kg, al menos 1,0 mg/kg, al menos 2,0 mg/kg, al menos 10 mg/kg, al menos 25 mg/kg o al menos 50 mg/kg (remítase, por ejemplo, a Yang *et al.*, (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434; Herold *et al.*, (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698; Liu *et al.*, (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456; Portielji *et al.*, (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144). La dosis deseada de anticuerpos o fragmentos de estos es aproximadamente la misma que para un anticuerpo o polipéptido en moles/kg de peso corporal. La concentración en plasma deseada de los anticuerpos o fragmentos de estos es aproximadamente, en moles/kg de peso corporal. La dosis puede ser de al menos 15 µg, al menos 20 µg, al menos 25 µg, al menos 30 µg, al menos 35 µg, al menos 40 µg, al menos 45 µg, al menos 50 µg, al menos 55 µg, al menos 60 µg, al menos 65 µg, al menos 70 µg, al menos 75 µg, al menos 80 µg, al menos 85 µg, al menos 90 µg, al menos 95 µg o al menos 100 µg. Las dosis administradas a un sujeto pueden ser al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12, o más.

La dosis administrada a un paciente puede ser de 0,0001 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal del paciente. La dosis puede estar comprendida entre 0,0001 mg/kg y 20 mg/kg, 0,0001 mg/kg y 10 mg/kg, 0,0001 mg/kg y 5 mg/kg, 0,0001 y 2 mg/kg, 0,0001 y 1 mg/kg, 0,0001 mg/kg y 0,75 mg/kg, 0,0001 mg/kg y 0,5 mg/kg, 0,0001 mg/kg y 0,25 mg/kg, 0,0001 y 0,15 mg/kg, 0,0001 y 0,10 mg/kg, 0,001 y 0,5 mg/kg, 0,01 y 0,25 mg/kg o 0,01 y 0,10 mg/kg de peso corporal del paciente. En un ejemplo, las dosis se pueden administrar en función del peso, por ejemplo, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40, mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg o como una cantidad fija, por ejemplo, 75 mg, 150 mg, 300 mg, 500 mg, 700 mg, 1000 mg.

La dosis unitaria de los anticuerpos o fragmentos de estos puede ser de 0,1 mg a 20 mg, de 0,1 mg a 15 mg, de 0,1 mg a 12 mg, de 0,1 mg a 10 mg, de 0,1 mg a 8 mg, de 0,1 mg a 7 mg, de 0,1 mg a 5 mg, de 0,1 a 2,5 mg, de 0,25 mg a 20 mg, de 0,25 a 15 mg, de 0,25 a 12 mg, de 0,25 a 10 mg, de 0,25 a 8 mg, de 0,25 mg a 7 mg, de 0,25 mg a 5 mg, de 0,5 mg a 2,5 mg, de 1 mg a 20 mg, de 1 mg a 15 mg, de 1 mg a 12 mg, de 1 mg a 10 mg, de 1 mg a 8 mg, de 1 mg a 7 mg, de 1 mg a 5 mg, o de 1 mg a 2,5 mg.

La dosis de los anticuerpos o fragmentos de estos puede alcanzar un título en suero de al menos 0,1 µg/ml, al menos 0,5 µg/ml, al menos 1 µg/ml, al menos 2 µg/ml, al menos 5 µg/ml, al menos 6 µg/ml, al menos 10 µg/ml, al menos 15 µg/ml, al menos 20 µg/ml, al menos 25 µg/ml, al menos 50 µg/ml, al menos 100 µg/ml, al menos 125 µg/ml, al menos 150 µg/ml, al menos 175 µg/ml, al menos 200 µg/ml, al menos 225 µg/ml, al menos 250 µg/ml, al menos 275 µg/ml, al menos 300 µg/ml, al menos 325 µg/ml, al menos 350 µg/ml, al menos 375 µg/ml o al menos 400 µg/ml en un sujeto. Como alternativa, la dosis de los anticuerpos o fragmentos de estos puede alcanzar un título en suero de al menos 0,1 µg/ml, al menos 0,5 µg/ml, al menos 1 µg/ml, al menos 2 µg/ml, al menos 5 µg/ml, al menos 6 µg/ml, al menos 10 µg/ml, al menos 15 µg/ml, al menos 20 µg/ml, al menos 25 µg/ml, al menos 50 µg/ml, al menos 100 µg/ml, al menos 125 µg/ml, al menos 150 µg/ml, al menos 175 µg/ml, al menos 200 µg/ml, al menos 225 µg/ml, al menos 250 µg/ml, al menos 275 µg/ml, al menos 300 µg/ml, al menos 325 µg/ml, al menos 350 µg/ml, al menos 375 µg/ml o al menos 400 µg/ml en el sujeto.

Las dosis de anticuerpos o fragmentos de estos se pueden repetir y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 7 días, 10 días, 15 días, 21 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o al menos 6 meses.

En una realización, el antagonista de Her3 de la combinación se administra cada 5-14 días con una dosis de entre 20 mg/ml y 40 mg/ml. En una realización, el antagonista de Her3 MOR10703 de la combinación se administra cada 7 días con una dosis de 20 mg/ml. En una realización, el antagonista de Her3 MOR10703 de la combinación se administra cada 7 días con una dosis de 20 mg/ml +/- 10 mg/ml. En una realización, el antagonista de Her3 MOR10703 de la combinación se administra cada 14 días con una dosis de 20 mg/ml +/- 10 mg/ml. En una realización, el antagonista de Her3 MOR10703 de la combinación se administra cada 21 días con una dosis de 20 mg/ml +/- 10 mg/ml.

El inhibidor de PI3K de la combinación se administra preferentemente a diario con una dosis comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,001 a 1000 mg/kg de peso corporal al día y más preferentemente de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal. En una realización, la dosis del compuesto de fórmula I está comprendida en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2000 mg por persona al día. En un ejemplo, de 1,0 a 30 mg/kg de peso corporal. En una realización preferida, la dosis del compuesto de fórmula (I) está comprendida en el intervalo de aproximadamente 60 mg/día a aproximadamente 120 mg/día, especialmente si el animal de sangre caliente es un ser humano adulto. Preferentemente, la dosis del compuesto de fórmula (I) está comprendida en el intervalo de aproximadamente 60 mg/día a aproximadamente 100 mg/día para un ser humano adulto. El compuesto de fórmula (I) se puede administrar por vía oral a un ser humano adulto una vez al día de forma continua (cada día) o de forma intermitente (por ejemplo, 5 de cada 7 días) en una dosis adecuada. Por ejemplo, el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa que es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato se administra con una dosis comprendida entre 60 mg/día y aproximadamente 120 mg/día, por ejemplo, 100 mg/ml y la dosis de MOR10703 se administra cada 5-14 días con una dosis comprendida entre 20 mg/ml y 40 mg/ml. En otro ejemplo, el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa que es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato se administra con una dosis comprendida entre 60 mg/día y aproximadamente 120 mg/día, por ejemplo, 100 mg/ml y la dosis de MOR10703 se administra cada 21-28 días con una dosis comprendida entre 20 mg/ml y 40 mg/ml. En otro ejemplo, el inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa que es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato se administra con una dosis comprendida entre 60 mg/día y aproximadamente 120 mg/día, por ejemplo, 100 mg/ml y la dosis de MOR10703 se administra cada 7-28 días, por ejemplo, cada 21 días con una dosis comprendida entre 20 mg/ml y 40 mg/ml.

Una cantidad eficaz para un paciente particular puede variar dependiendo de factores tales como la afección que se esté tratando, el estado general de salud del paciente, la vía del método y la dosis de administración y la gravedad de los efectos secundarios (remítase, por ejemplo, a Maynard *et al.*, (1996) *A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice*, Interpharm Press, Boca Ratón, Fla.; Dent (2001) *Good Laboratory and Good Clinical Practice*, Urch Publ., Londres, Reino Unido).

La vía de administración del antagonista de PI3K y/o de Her3 de la combinación puede ser, por ejemplo, mediante aplicación tópica o cutánea, inyección o infusión por vía intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, intramuscular, intraocular, intraarterial, intracerebrospinal, intralesional o mediante sistemas de liberación sostenida o un implante (remítase, por ejemplo, a Sidman *et al.*, (1983) *Biopolymers* 22:547-556; Langer *et al.*, (1981) *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277; Langer (1982) *Chem. Tech.* 12:98-105; Epstein *et al.*, (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82:3688-3692; Hwang *et al.*, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4030-4034; Patentes de EE. UU. N.ºs 6 350 466 y 6 316 024). Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como

lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección. Además, también se puede emplear la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador y una formulación con un agente aerosolizante. Remítase, por ejemplo, a las Patentes de EE. UU. N.ºs 6 019 968, 5 985 320, 5 985 309, 5 934 272, 5 874 064, 5 855 913, 5 290 540 y 4 880 078; y las Publicaciones de PCT N.ºs WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346 y WO 99/66903.

Una combinación para su uso de la presente invención también se puede administrar a través de una o más vías de administración utilizando uno o más de entre una variedad de métodos conocidos en la técnica. Las vías de administración parenterales pueden utilizarse, por ejemplo, mediante inyección o infusión. La administración parenteral puede representar modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin carácter limitante, la inyección e infusión por vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal. Como alternativa, una combinación para su uso de la invención se puede administrar por vía no parenteral, tal como una vía de administración tópica, epidérmica o a la mucosa, por ejemplo, por vía intranasal, oral, vaginal, rectal, sublingual o tópica.

Los métodos para la coadministración o el tratamiento con un inhibidor de PI3 cinasa tal como un compuesto de fórmula (I) son conocidos en la técnica (remítase, por ejemplo, a Hardman *et al.*, (eds.) (2001) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10.^a ed., McGraw-Hill, Nueva York, N.Y.; Poole y Peterson (eds.) (2001) *Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach*, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.; Chabner y Longo (eds.) (2001) *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., Pa.).

Los inhibidores de PI3K se pueden administrar combinados con los anticuerpos o fragmentos de estos descritos en la presente y se pueden administrar con menos de 5 minutos de separación, menos de 30 minutos de separación, 1 hora de separación, aproximadamente 1 hora de separación, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 horas de separación, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de separación, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de separación, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, de aproximadamente 12 horas a 18 horas de separación, de 18 horas a 24 horas de separación, de 24 horas a 36 horas de separación, de 36 horas a 48 horas de separación, de 48 horas a 52 horas de separación, de 52 horas a 60 horas de separación, de 60 horas a 72 horas de separación, de 72 horas a 84 horas de separación, de 84 horas a 96 horas de separación, o de 96 horas a 120 horas de separación respecto a los anticuerpos o fragmentos de estos. Las dos o más terapias se pueden administrar dentro de una misma visita del paciente.

Los antagonistas de HER3 y los inhibidores de PI3K pueden administrarse cíclicamente. La terapia de ciclos implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, opcionalmente, seguida de la administración de una tercera terapia (por ejemplo, agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y así sucesivamente, y la repetición de esta administración secuencial, es decir, el ciclo, para disminuir la aparición de resistencia a una de las terapias, para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de estos se pueden formular para garantizar una distribución adecuada *in vivo*. Por ejemplo, la barrera hematoencefálica (BHE) excluye muchos compuestos muy hidrófilos. Para garantizar que los compuestos terapéuticos atraviesen la barrera hematoencefálica BHE (si se desea), estos se pueden formular, por ejemplo, en liposomas. Para consultar métodos de fabricación de liposomas, remítase, por ejemplo, a las Patentes de EE. UU. N.ºs 4 522 811, 5 374 548 y 5 399 331. Los liposomas pueden comprender uno o más restos que se transportan selectivamente a células u órganos específicos, mejorando así la administración dirigida del fármaco (remítase, por ejemplo, a Ranade, (1989) *J. Clin. Pharmacol.* 29:685). Los restos de direccionamiento ilustrativos incluyen folato o biotina (remítase, por ejemplo, a la Patente de EE. UU. N.º 5 416 016 de Low *et al.*); manósidos (Umezawa *et al.*, (1988) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 153:1038); anticuerpos (Bloeman *et al.*, (1995) *FEBS Lett.* 357:140; Owais *et al.*, (1995) *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:180); receptor de la proteína surfactante A (Briscoe *et al.*, (1995) *Am. J. Physiol.* 1233:134); p 120 (Schreier *et al.*, (1994) *J. Biol. Chem.* 269:9090); remítase también a K. Keinänen; M. L. Laukkanen (1994) *FEBS Lett.* 346:123; J. J. Killion; I. J. Fidler (1994) *Immunomethods* 4:273.

La invención proporciona la administración de antagonistas de HER3 combinados con un inhibidor de PI3K tal como se define en la reivindicación 1. Las terapias de las terapias combinadas se pueden administrar de forma concomitante o secuencial a un sujeto. La terapia de las terapias combinadas también se puede administrar cíclicamente. La terapia

de ciclos implica la administración de una primera terapia (por ejemplo, un primer agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo, seguida de la administración de una segunda terapia (por ejemplo, un segundo agente profiláctico o terapéutico) durante un periodo de tiempo y la repetición de esta administración secuencial, es decir, el ciclo, para reducir la aparición de resistencia a una de las terapias (por ejemplo, agentes), para evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias (por ejemplo, agentes) y/o para mejorar la eficacia de las terapias.

Las terapias combinadas de antagonistas de HER3 con inhibidores de PI3K se pueden administrar a un sujeto de forma concurrente. La expresión «de forma concurrente» no se limita a la administración de terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) exactamente al mismo tiempo, sino que significa que una composición farmacéutica que comprende anticuerpos o fragmentos de estos se administra a un sujeto en una secuencia y dentro de un intervalo de tiempo tal que los anticuerpos puedan actuar junto con los inhibidores de PI3K para proporcionar un beneficio mayor que si se administraran de otra manera. Por ejemplo, cada terapia se puede administrar a un sujeto al mismo tiempo o de forma secuencial en cualquier orden en diferentes momentos; sin embargo, si no se administran al mismo tiempo, deben administrarse lo suficientemente próximas en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Cada terapia se puede administrar a un sujeto por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. En diversas realizaciones, las terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) se administran a un sujeto con menos de 15 minutos, menos de 30 minutos, menos de 1 hora de separación, aproximadamente 1 hora de separación, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 horas de separación, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 3 horas de separación, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas de separación, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 5 horas de separación, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 6 horas de separación, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 7 horas de separación, de aproximadamente 7 horas a aproximadamente 8 horas de separación, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 9 horas de separación, de aproximadamente 9 horas a aproximadamente 10 horas de separación, de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 11 horas de separación, de aproximadamente 11 horas a aproximadamente 12 horas de separación, 24 horas de separación, 48 horas de separación, 72 horas de separación o 1 semana de separación. En otras realizaciones, se administran dos o más terapias (por ejemplo, agentes profilácticos o terapéuticos) dentro de la misma visita del paciente.

Las terapias combinadas se pueden administrar a un sujeto en la misma composición farmacéutica. Como alternativa, las terapias combinadas se pueden administrar de forma simultánea a un sujeto en composiciones farmacéuticas separadas. Los agentes terapéuticos se pueden administrar a un sujeto mediante vías de administración iguales o diferentes.

Habiéndose descrito la invención completamente, se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y reivindicaciones, que son ilustrativos y no pretenden ser más limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Respuesta diferencial del cáncer de mama positivo para HER2 frente a la inhibición de PI3K cuando crece en el PAM o el cerebro

La 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina (a la que se hace referencia en la presente como «COMPUESTO A») es un pan-inhibidor de PI3K de clase I potente y específico con actividad contra las células de cáncer de mama portadoras de una amplificación de *HER2*, así como mutaciones oncogénicas de la subunidad catalítica alfa de PI3K (*PIK3CA*). Hemos comparado la eficacia del COMPUESTO A en células idénticas de cáncer de mama positivo para HER2 humano que crecen en el PAM o en el parénquima cerebral de ratones atímicos. Las tres líneas celulares de cáncer de mama examinadas incluyeron las líneas celulares BT474 con *HER2* amplificado, MDA-MB-361 con *HER2* amplificado y *PIK3CA* mutado (E545K), y T-47D con *PIK3CA* mutado (H1047R). Aunque el COMPUESTO A provocó la regresión de los tumores de mama dirigidos por HER2 o PI3K que crecían en el PAM, las lesiones metastásicas cerebrales establecidas fueron resistentes al tratamiento (**Fig. 1A y 1B**). El tejido tumoral recolectado dos horas después de la dosis final del COMPUESTO A mostró un nivel comparable de inhibición de p-AKT en MC en comparación con tumores de PAM. Además del nivel de inhibición, observamos un curso de tiempo similar para la inhibición de p-AKT después del tratamiento a corto plazo con el COMPUESTO A en MC o tumores de PAM. Además, la concentración del COMPUESTO A en los tumores de mama que crecen en ambos sitios, así como en el plasma de estos ratones, fue idéntica. Considerados conjuntamente, estos datos muestran que la diferencia dramática en la sensibilidad del crecimiento frente a la inhibición de PI3K no se debe simplemente a un perfil farmacocinético/farmacodinámico comprometido del COMPUESTO A en los tumores cerebrales.

Ejemplo 2: Las células de cáncer de mama positivo para HER2 requieren una influencia constante del microentorno cerebral para la resistencia.

Comenzamos nuestra investigación sobre la resistencia de MC del cáncer de mama a la inhibición de PI3K preguntándonos si las células de cáncer de mama requieren una influencia constante del microentorno cerebral. Aislamos células de cáncer de mama después de la disociación de un tumor metastásico cerebral (denominado

BT474-Gluc-BR). Después de cultivarlas *in vitro* durante una semana, la gran mayoría de las células viables eran células cancerosas, según se identificó mediante GFP. Estas células de cáncer de mama «expuestas al microentorno cerebral» eran sensibles al COMPUESTO A *in vitro* de un modo similar a las células progenitoras. Estos datos sugieren que el microentorno cerebral no induce ningún cambio permanente en las células de cáncer de mama, ni se produce ningún crecimiento preferencial de clones resistentes al COMPUESTO A en el cerebro. En cambio, las células de cáncer de mama deben recibir un apoyo continuo del microentorno cerebral para mantener la resistencia.

Ejemplo 3: Los tumores cerebrales y de PAM tienen una tasa de crecimiento equivalente.

En primer lugar planteamos la hipótesis de que el microentorno cerebral induce que las células de cáncer de mama sean más proliferativas, con lo que se reduce así la capacidad de retrasar su crecimiento con agentes específicos. Si bien se necesitan menos células de cáncer de mama para formar un tumor en el parénquima cerebral en comparación con el PAM, una vez que se establece un tumor, la tasa de crecimiento de las células cancerosas dentro de los dos microentornos es idéntica.

Ejemplo 4: Los miembros de la familia ErbB están hiperfosforilados y sobreexpresados en los tumores de mama que crecen en el parénquima cerebral en comparación con el PAM y en las metástasis cerebrales humanas.

Planteamos la hipótesis de que los factores secretados del parénquima cerebral del hospedador podrían activar los receptores en la superficie de las células cancerosas para mediar la resistencia a la inhibición de PI3K. Por lo tanto, construimos una matriz de proteínas que eran fosfo-receptores para investigar la diferencia en el estado de fosforilación de una serie de receptores de factor de crecimiento entre tumores de PAM y cerebrales. La matriz presentó una clara hiperactivación de los miembros de la familia ErbB EGFR y HER3 en tumores cerebrales BT474-Gluc. La inmunotransferencia de Western confirmó el aumento de HER3 fosforilado y total en los tumores cerebrales BT474-Gluc y T-47D-Gluc, en comparación con sus homólogos de PAM. Aunque los tumores cerebrales BT474-Gluc presentan un aumento de EGFR fosforilado y total, los tumores cerebrales T-47D-Gluc muestran mucho menos en comparación con los tumores de PAM. Los tumores cerebrales MDA-MB-361-Gluc muestran un aumento de EGFR total, pero niveles indetectables de proteína fosforilada, así como un ligero aumento en HER3 total, pero no fosforilado. Nuestros descubrimientos nos llevaron a centrarnos en HER3 como regulador de la resistencia en nuestro modelo de MC del cáncer de mama. De forma coherente con un aumento en la proteína HER3, la expresión de ARNm de HER3 humano es mayor en los tumores BT474-Gluc que crecen en el cerebro. Finalmente, el análisis inmunohistoquímico de la MC y el cáncer de mama primario humano relacionado presentó un aumento de la proteína HER3 de un 63% (5 de 8) de las lesiones metastásicas cerebrales en comparación con un 13% (1 de 8) del cáncer primario.

Ejemplo 5: Las neuregulinas inducen resistencia de las células de cáncer de mama a la inhibición de PI3K y se expresan más en el cerebro de murino en comparación con el PAM.

En un análisis imparcial de 220 factores de crecimiento, NRG-1 y -2 fueron los inductores más potentes de resistencia al COMPUESTO A en las tres líneas celulares de cáncer de mama positivas para HER2 analizadas.

Dado que HER3 es el receptor principal para NRG, planteamos la hipótesis de que NRG se señaliza a través de HER3 para inducir resistencia. Por lo tanto, evaluamos la capacidad de inhibición de HER3 para resolver la inhibición de PI3K o HER2 inducida por NRG *in vitro*. Para actuar sobre HER3, empleamos MOR10375, un anticuerpo que induce un cambio conformacional y bloquea HER3 en un estado inactivo. La resistencia al inhibidor de PI3K del cáncer de mama inducida por NRG1 se resolvió mediante la adición de MOR10703. Estos datos muestran que el eje de NRG-HER3, hiperactivado en la MC del cáncer de mama resistente al COMPUESTO A, impulsa la resistencia de las células de cáncer de mama a la inhibición de PI3K *in vitro*. Considerados conjuntamente, estos descubrimientos sugieren que NRG, producido constitutivamente por el microentorno cerebral, induce resistencia metastásica cerebral del cáncer de mama positivo para HER2 a la inhibición de PI3K a través de la activación de HER3.

Ejemplo 6: La inhibición de HER3 resuelve la resistencia mediada por el microentorno cerebral de los tumores de mama a la inhibición de PI3K o HER2.

Evaluamos la capacidad del inhibidor de HER3 MOR10703 solo o combinado con el COMPUESTO A, para retrasar el crecimiento de los tumores cerebrales BT474-Gluc MC (**Fig. 2A-B**). La monoterapia con MOR10703 no retrasó significativamente el crecimiento del cáncer de mama en el parénquima cerebral. Sin embargo, la combinación de la inhibición de HER3 con el COMPUESTO A disminuyó significativamente el crecimiento de MC del cáncer de mama. El retraso del crecimiento tumoral con las terapias combinadas condujo a un aumento de la supervivencia de 2,5 o 2 veces, en comparación con el grupo de monoterapia del COMPUESTO A, en tumores cerebrales BT474-Gluc o MDA-MB-361-Gluc, respectivamente (**3A-B**).

Conclusión: Nuestros descubrimientos muestran que una vía conocida por mediar la resistencia de una enfermedad positiva para HER2 extracraneal se hiperactiva *a priori* en el microentorno cerebral y conduce a una resistencia de

novus. Hasta la aparición de este informe, no se dispone hasta la fecha de datos publicados sobre un posible papel de NRG-1 en las metástasis cerebrales del cáncer de mama. Si bien NRG-1 se ha descrito como un mediador de la resistencia al inhibidor de PI3K en las células de cáncer de mama que crecen *in vitro*, nosotros describimos su papel dentro de un órgano *in vivo* donde los niveles de expresión son los de origen natural. Proporcionamos evidencias traduccionales para NRG-1 a la hora de promover la resistencia a la terapia de MC del cáncer de mama y, además, proponemos opciones de tratamiento para resolver la actividad de NRG-1 y mejorar la eficacia terapéutica en el microentorno cerebral mediante el uso de un antagonista de Her3 como se describe en la presente. La combinación para su uso de la invención se puede utilizar en la actualidad para tratar el cáncer de mama metastásico en el cerebro.

Ejemplo 7: RESUMEN DE LOS MÉTODOS

Líneas celulares, infecciones y cultivo. Se transdujeron células BT474, MDA-MB-361 y T-47D con un casete de expresión que codifica Gluc y GFP separados por un sitio de entrada ribosomal interno, utilizando un vector lentiviral. Las células positivas para GFP se clasificaron con un clasificador de células FACS Aria (BD Biosciences). Las células BT474-Gluc y T-47D-Gluc se mantuvieron en RPMI 1640 suplementado con un 10% (vol/vol) de FBS (Atlanta Biologicals). Las células MDA-MB-361-Gluc se mantuvieron en DMEM/F12 suplementado con un 10% (vol/vol) de FBS.

Xenoinjertos metastásicos en el cerebro y el pániculo adiposo mamario. Se sometieron ratones atímicos hembra (8-9 semanas de edad) a una ovariectomía y se les implantó un pellet de 0,36 mg o 0,72 mg de 17 β -estradiol (Innovative Research of America) el día antes de la implantación de las células tumorales. Los pellets fueron reemplazados en la fecha de expiración, a los 60 o 90 días. Para el modelo del pániculo adiposo mamario, se suspendieron 5×10^6 células BT474-Gluc en una mezcla de 50 μ L de PBS y matriz de Matrigel de concentración elevada (BD Biosciences) con una proporción 1:1 antes de la inyección. Para la inyección en el cerebro, se fijó la cabeza del ratón con un aparato estereotáctico y se expuso el cráneo sobre el hemisferio izquierdo del cerebro mediante una incisión en la piel. Utilizando un taladro de turbina de aire de alta velocidad (CH4201S; Champion Dental Products) con un tamaño de la punta de la rebaba de 0,5 mm de diámetro, se perforaron tres lados de un cuadrado ($\sim 2,5$ mm de longitud, cada lado) a través del cráneo hasta que se aflojó una porción del hueso en forma de pestaña. Utilizando unas pinzas romas, se apartó la porción de hueso en forma de pestaña y el parénquima cerebral quedó expuesto. Se inyectaron estereotácticamente 100 000 células cancerosas, diluidas en 1 μ L de PBS, en el lóbulo frontal izquierdo de los ratones. A continuación, la porción de hueso en forma de pestaña se volvió a colocar en su posición en el cráneo y se selló utilizando pegamento de cianoacrilato histocompatible, y se cerró con sutura la piel sobre el cráneo. Todos los procedimientos con animales se realizaron de acuerdo con las directrices de la Política del Servicio de Salud Pública sobre Cuidado Humano de Animales de Laboratorio y de acuerdo con un protocolo aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales del Hospital General de Massachusetts.

Ventana craneal, ecoografía y cálculo del volumen tumoral. Se implantaron ventanas craneales en ratones atímicos. Para evaluar el volumen del tumor, se tomaron imágenes *in vivo* a través de una ventana craneal utilizando un dispositivo de ultrasonografía para animales pequeños (Vevo 2100, FujiFilm VisualSonics Inc.).

Monitorización del tamaño tumoral y análisis de supervivencia. El tamaño del tumor se midió dos veces a la semana midiendo la actividad de Gluc secretada en la sangre. La medición de Gluc en sangre se realizó como se ha descrito previamente⁵³. En resumen, se extrajo sangre a partir de una pequeña incisión en una vena de la cola del ratón. Se recogieron 13 μ L de sangre y se mezclaron con 3 μ L de EDTA 50 mM, y a continuación se almacenaron a -80 °C. La sangre se transfirió a una placa opaca de 96 pocillos y se midió la actividad de Gluc utilizando coelenterazina (CTZ; Nanolight) como sustrato y un luminómetro de placas (Centro XS LB960; Berthold Technologies). El luminómetro se ajustó para inyectar 100 μ L de CTZ con una concentración de 50 μ g/mL en PBS automáticamente, y se adquirieron los recuentos de fotones durante 1 s. Para el análisis de supervivencia, los ratones fueron sacrificados cuando perdieron más de un 20% de peso corporal o mostraron signos de sufrimiento prolongado o deterioro neurológico.

Reactivos y tratamientos. El COMPUESTO A se administró con una dosis de 30 o 50 mg/kg una vez al día mediante una sonda oral (p.o.). MOR10703 se administró con una dosis de 25 mg/kg cada dos días mediante inyección intraperitoneal (i.p.). Tanto el COMPUESTO A como MOR10703 se obtuvieron de Novartis. El trastuzumab (Genentech) y el pertuzumab (Genentech) se administraron con una dosis de 15 mg/kg una vez a la semana por vía i.p. Tanto el trastuzumab como el pertuzumab se obtuvieron de la farmacia del Hospital General de Massachusetts. El neratinib se administró con una dosis de 20 mg/kg una vez al día por vía oral y se adquirió de LC Laboratories. El NRG1 β recombinante se obtuvo de R&D Systems.

Medida de la concentración del COMPUESTO A. Se recolectaron muestras tumorales, se pesaron y se sometieron a lisis en un tubo con matriz para lisis D (MP Biomedicals) en tampón de RIPA (Cell Signaling Technologies (CST)) con una proporción de peso/volumen fija. Las muestras se centrifugaron a 13 000 rpm y 4 °C en una microcentrifuga durante 10 min. Se recolectó el sobrenadante del lisado y se almacenó a -80 °C. La concentración del COMPUESTO A en el lisado tumoral se analizó mediante LC-MS/MS en Inventiv Health Clinical Lab, Inc. A continuación, se normalizó

según la relación de peso del tumor-tampón de lisis para obtener la exposición del COMPUESTO A (ng/mL) en el tejido tumoral.

Aislamiento de células cancerosas del tejido tumoral metastásico cerebral. El tejido tumoral se desmenuzó con tijeras y un bisturí en medio RPMI, y se incubó en RPMI + FBS al 10% + penicilina/estreptomicina (P/S) al 1% con una mezcla enzimática de 1 mg/mL de collagenasa/dispasa (Roche) a 37 °C, agitando durante 1 h. A continuación, el tejido se centrifugó a 1500 rpm durante 5 min y se retiró el sobrenadante. El tejido se suspendió de nuevo en RPMI + FBS al 10% + P/S al 1%, y se pipeteó bien para disociar los grumos. Además, la mezcla se pipeteó a través de un filtro de 70 m antes de colocarla en placas. Los medios se renovaron al día siguiente.

Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa a tiempo real. Se extrajo ARN utilizando el minikit de RNEasy (Qiagen), empleando el protocolo del fabricante con una digestión de ADN en columna opcional. Se sintetizó ADNc empleando el sistema iScript Supermix RT (BioRad). Las reacciones de RT-PCR se llevaron a cabo con los siguientes cebadores: HER3, directo GCCAAGGGCCCAATCTACAA (SEQ ID NO: 380) e inverso TGTCAGATGGTTTGGCCGA (SEQ ID NO: 381); HER2 directo AGCCGCGAGCACCCAAAGT (SEQ ID NO: 382) e inverso TTGGTGGGCAGGTAGGTGAGTT (SEQ ID NO: 383); GFAP directo GAGAGAAAGTTGAATCGCTGGA (SEQ ID NO: 384) e inverso CGGGACGCAGCGTCTGTG (SEQ ID NO: 385); Iba1 directo GTCCTTGAAGCGAATGCTGG (SEQ ID NO: 386) e inverso CATTCTCAAGATGGCAGATC (SEQ ID NO: 387); actina directo AGAAAATCTGGCACCAACC (SEQ ID NO: 388) e inverso CTCCTTAATGTCACGCACG (SEQ ID NO: 389); NRG-1 directo GGTGATCGCTGCCAAACTA (SEQ ID NO: 390) e inverso GAGTGATGGGCTGTGGAAGT (SEQ ID NO: 391); NRG-2 directo GGTAATCCCCAGCCTTCCTA (SEQ ID NO: 392) e inverso GGTGATGCCCTCGATGTAG (SEQ ID NO: 393).

Análisis de resistencia para factores de crecimiento secretados. Se identificó una colección de constructos de ADNc que representan proteínas de transmembrana secretadas y de un solo pase (tal como se ha descrito previamente⁵⁶) y se adquirió de la colección Ultimate ORF de Invitrogen. (La genoteca está a cargo de DMP BioArchive.) pCDNA-DEST40 (Invitrogen) fue el vector plasmídico para todos los clones, y todos los insertos de clones fueron confirmados mediante una secuenciación completa. Para este estudio, se utilizó una colección de 338 constructos de ADNc, que representan 220 proteínas de transmembrana secretas únicas y de un solo pase, para identificar ligandos rescatados en el presente de cada tratamiento con el compuesto; cada constructo de ADNc se transfirió inversamente utilizando HEK293T/17. Después de 3 días de incubación, las proteínas secretadas se transfirieron a continuación a las líneas celulares estudiadas, lo cual fue seguido de la adición de los compuestos para una incubación de 96 h. A continuación, se utilizó el ensayo CellTiter-Glo para realizar la lectura del punto de evaluación. Después de la normalización de placa respecto a placa de la lectura de CTG sin procesar para triplicados, el valor de % de rescate para cada proteína secretada se calculó utilizando la siguiente fórmula: $\% \text{ de rescate} = \frac{[\text{Mediana (fármaco + sobre)} - \text{Mediana (fármaco)}]}{[\text{Mediana (DMSO)} - \text{Mediana (fármaco)}]}$. También se calculó la puntuación de probabilidad estadística del valor de % de rescate: $\text{valor } p = \text{Chidist} \left[\frac{Z^2}{2} \right]$, donde $Z = \frac{[\text{Mediana (fármaco + sobre)} - \text{Mediana (fármaco)}]}{\text{Std (fármaco + sobre)}}$, donde fármaco + sobre representa la muestra individual que se trató con el sobrenadante individual que se esperaba que contuviera una proteína secretada única. A continuación, los puntos de datos se representaron en una gráfica utilizando el software SpotFire. Las proteínas secretadas que presentaron un rescate $\geq 20\%$ con un valor $P \leq 0,05$ se marcaron en cada diagrama de dispersión.

Ensayos de crecimiento celular *in vitro*. Se utilizó el sistema xCELLigence (Acea Biosciences Inc.) para evaluar el índice celular de células T-47D, BT474 y MDA-MB-361. xCELLigence mide la impedancia eléctrica a través de microelectrodos integrados en la parte inferior de placas E de cultivo tisular para proporcionar información cuantitativa sobre el estado biológico de las células, que incluye el número de células, su morfología y su viabilidad. Un día antes de la adición del fármaco, las células se sembraron en placas E de 96 pocillos con una densidad de 6000-10 000 células por pocillo en 90 µl de medio de crecimiento. Las células se monitorizaron cada 15 min durante un periodo de hasta 24 h mediante matrices de electrodos sensores incorporados de la placa E 96. Después de 24 h de incubación, se retiraron las placas E y en primer lugar se añadió MOR10703 (100 nM) y se incubó durante 1 h, seguido de NRG1 (10 ng) y/o COMPUESTO A (1 µM). Cada tratamiento se evaluó por triplicado. La impedancia eléctrica se midió en intervalos de 1 h después de la adición del fármaco hasta el final del experimento. El valor del índice celular, que es un parámetro adimensional que se obtiene como el cambio relativo en la impedancia eléctrica medida para representar el número de células unidas, se calculó a partir de la impedancia eléctrica y se representó en una gráfica utilizando el software RTCA proporcionado por el proveedor. Al final del experimento, se determinó el crecimiento y/o la viabilidad de las células midiendo el contenido de ATP celular utilizando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo (Promega; Madison, WI) de acuerdo con el protocolo del fabricante.

Análisis estadístico. Los datos se expresan como la media $\pm$ SEM a menos que se indique lo contrario. La prueba estadística principal fue una ANOVA de una vía y se utilizó la prueba posterior de Tukey para comparar todos los pares de columnas. Se utilizó una prueba t (dos colas con varianza desigual) cuando solo dos variables estaban presentes en el análisis. Se consiguieron diferencias significativas en el crecimiento tumoral determinando el tiempo que se tardó (en días) en alcanzar una actividad específica de Gluc en sangre. Las curvas de supervivencia se

estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier y se utilizó la mediana del día de supervivencia cuando se determinó la diferencia estadística. La significancia estadística se define a lo largo de todo el texto principal y las leyendas de las figuras. Se utilizó GraphPad Prism para todos los análisis estadísticos.

LISTA DE SECUENCIAS

<110> SHENG, QING
 Rahesh, Jain
 Askosylakis, vasileios
 Ferraro, Gino
 Fukuura, Dai
 Kodack, David
 <120> Tratamiento de metástasis cerebrales del cáncer de mama
 <130> PAT056561
 <140> 62/091200
 <141> 12-12-2014
 <160> 379
 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 1342
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 1
 Met Arg Ala Asn Asp Ala Leu Gln Val Leu Gly Leu Leu Phe Ser Leu
 1 5 10 15
 Ala Arg Gly Ser Glu Val Gly Asn Ser Gln Ala Val Cys Pro Gly Thr
 20 25 30
 Leu Asn Gly Leu Ser Val Thr Gly Asp Ala Glu Asn Gln Tyr Gln Thr
 35 40 45
 Leu Tyr Lys Leu Tyr Glu Arg Cys Glu Val Val Met Gly Asn Leu Glu
 50 55 60
 Ile Val Leu Thr Gly His Asn Ala Asp Leu Ser Phe Leu Gln Trp Ile
 65 70 75 80
 Arg Glu Val Thr Gly Tyr Val Leu Val Ala Met Asn Glu Phe Ser Thr
 85 90 95
 Leu Pro Leu Pro Asn Leu Arg Val Val Arg Gly Thr Gln Val Tyr Asp
 100 105 110
 Gly Lys Phe Ala Ile Phe Val Met Leu Asn Tyr Asn Thr Asn Ser Ser
 115 120 125
 His Ala Leu Arg Gln Leu Arg Leu Thr Gln Leu Thr Glu Ile Leu Ser
 130 135 140
 Gly Gly Val Tyr Ile Glu Lys Asn Asp Lys Leu Cys His Met Asp Thr

ES 2 784 900 T3

145		150		155		160
Ile Asp Trp Arg Asp	Ile Val Arg Asp	Arg Asp Ala Glu Ile Val Val				
	165	170			175	
Lys Asp Asn Gly Arg Ser Cys Pro Pro Cys His Glu Val Cys Lys Gly						
	180	185			190	
Arg Cys Trp Gly Pro Gly Ser Glu Asp Cys Gln Thr Leu Thr Lys Thr						
	195	200			205	
Ile Cys Ala Pro Gln Cys Asn Gly His Cys Phe Gly Pro Asn Pro Asn						
	210	215			220	
Gln Cys Cys His Asp Glu Cys Ala Gly Gly Cys Ser Gly Pro Gln Asp						
	225	230			235	240
Thr Asp Cys Phe Ala Cys Arg His Phe Asn Asp Ser Gly Ala Cys Val						
	245	250			255	
Pro Arg Cys Pro Gln Pro Leu Val Tyr Asn Lys Leu Thr Phe Gln Leu						
	260	265			270	
Glu Pro Asn Pro His Thr Lys Tyr Gln Tyr Gly Gly Val Cys Val Ala						
	275	280			285	
Ser Cys Pro His Asn Phe Val Val Asp Gln Thr Ser Cys Val Arg Ala						
	290	295			300	
Cys Pro Pro Asp Lys Met Glu Val Asp Lys Asn Gly Leu Lys Met Cys						
	305	310			315	320
Glu Pro Cys Gly Gly Leu Cys Pro Lys Ala Cys Glu Gly Thr Gly Ser						
	325	330			335	
Gly Ser Arg Phe Gln Thr Val Asp Ser Ser Asn Ile Asp Gly Phe Val						
	340	345			350	
Asn Cys Thr Lys Ile Leu Gly Asn Leu Asp Phe Leu Ile Thr Gly Leu						
	355	360			365	
Asn Gly Asp Pro Trp His Lys Ile Pro Ala Leu Asp Pro Glu Lys Leu						
	370	375			380	
Asn Val Phe Arg Thr Val Arg Glu Ile Thr Gly Tyr Leu Asn Ile Gln						
	385	390			395	400

ES 2 784 900 T3

Ser Trp Pro Pro His Met His Asn Phe Ser Val Phe Ser Asn Leu Thr
 405 410 415
 Thr Ile Gly Gly Arg Ser Leu Tyr Asn Arg Gly Phe Ser Leu Leu Ile
 420 425 430
 Met Lys Asn Leu Asn Val Thr Ser Leu Gly Phe Arg Ser Leu Lys Glu
 435 440 445
 Ile Ser Ala Gly Arg Ile Tyr Ile Ser Ala Asn Arg Gln Leu Cys Tyr
 450 455 460
 His His Ser Leu Asn Trp Thr Lys Val Leu Arg Gly Pro Thr Glu Glu
 465 470 475 480
 Arg Leu Asp Ile Lys His Asn Arg Pro Arg Arg Asp Cys Val Ala Glu
 485 490 495
 Gly Lys Val Cys Asp Pro Leu Cys Ser Ser Gly Gly Cys Trp Gly Pro
 500 505 510
 Gly Pro Gly Gln Cys Leu Ser Cys Arg Asn Tyr Ser Arg Gly Gly Val
 515 520 525
 Cys Val Thr His Cys Asn Phe Leu Asn Gly Glu Pro Arg Glu Phe Ala
 530 535 540
 His Glu Ala Glu Cys Phe Ser Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Met Glu
 545 550 555 560
 Gly Thr Ala Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Asp Thr Cys Ala Gln Cys
 565 570 575
 Ala His Phe Arg Asp Gly Pro His Cys Val Ser Ser Cys Pro His Gly
 580 585 590
 Val Leu Gly Ala Lys Gly Pro Ile Tyr Lys Tyr Pro Asp Val Gln Asn
 595 600 605
 Glu Cys Arg Pro Cys His Glu Asn Cys Thr Gln Gly Cys Lys Gly Pro
 610 615 620
 Glu Leu Gln Asp Cys Leu Gly Gln Thr Leu Val Leu Ile Gly Lys Thr
 625 630 635 640
 His Leu Thr Met Ala Leu Thr Val Ile Ala Gly Leu Val Val Ile Phe
 645 650 655

ES 2 784 900 T3

Met Met Leu Gly Gly Thr Phe Leu Tyr Trp Arg Gly Arg Arg Ile Gln
660 665 670

Asn Lys Arg Ala Met Arg Arg Tyr Leu Glu Arg Gly Glu Ser Ile Glu
675 680 685

Pro Leu Asp Pro Ser Glu Lys Ala Asn Lys Val Leu Ala Arg Ile Phe
690 695 700

Lys Glu Thr Glu Leu Arg Lys Leu Lys Val Leu Gly Ser Gly Val Phe
705 710 715 720

Gly Thr Val His Lys Gly Val Trp Ile Pro Glu Gly Glu Ser Ile Lys
725 730 735

Ile Pro Val Cys Ile Lys Val Ile Glu Asp Lys Ser Gly Arg Gln Ser
740 745 750

Phe Gln Ala Val Thr Asp His Met Leu Ala Ile Gly Ser Leu Asp His
755 760 765

Ala His Ile Val Arg Leu Leu Gly Leu Cys Pro Gly Ser Ser Leu Gln
770 775 780

Leu Val Thr Gln Tyr Leu Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp His Val Arg
785 790 795 800

Gln His Arg Gly Ala Leu Gly Pro Gln Leu Leu Leu Asn Trp Gly Val
805 810 815

Gln Ile Ala Lys Gly Met Tyr Tyr Leu Glu Glu His Gly Met Val His
820 825 830

Arg Asn Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Leu Lys Ser Pro Ser Gln Val
835 840 845

Gln Val Ala Asp Phe Gly Val Ala Asp Leu Leu Pro Pro Asp Asp Lys
850 855 860

Gln Leu Leu Tyr Ser Glu Ala Lys Thr Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu
865 870 875 880

Glu Ser Ile His Phe Gly Lys Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser
885 890 895

Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ala Glu Pro Tyr
900 905 910

ES 2 784 900 T3

Ala Gly Leu Arg Leu Ala Glu Val Pro Asp Leu Leu Glu Lys Gly Glu	915	920	925
Arg Leu Ala Gln Pro Gln Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Val Met	930	935	940
Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Glu Asn Ile Arg Pro Thr Phe Lys Glu	945	950	955
Leu Ala Asn Glu Phe Thr Arg Met Ala Arg Asp Pro Pro Arg Tyr Leu	965	970	975
Val Ile Lys Arg Glu Ser Gly Pro Gly Ile Ala Pro Gly Pro Glu Pro	980	985	990
His Gly Leu Thr Asn Lys Lys Leu Glu Glu Val Glu Leu Glu Pro Glu	995	1000	1005
Leu Asp Leu Asp Leu Asp Leu Glu Ala Glu Glu Asp Asn Leu Ala	1010	1015	1020
Thr Thr Thr Leu Gly Ser Ala Leu Ser Leu Pro Val Gly Thr Leu	1025	1030	1035
Asn Arg Pro Arg Gly Ser Gln Ser Leu Leu Ser Pro Ser Ser Gly	1040	1045	1050
Tyr Met Pro Met Asn Gln Gly Asn Leu Gly Glu Ser Cys Gln Glu	1055	1060	1065
Ser Ala Val Ser Gly Ser Ser Glu Arg Cys Pro Arg Pro Val Ser	1070	1075	1080
Leu His Pro Met Pro Arg Gly Cys Leu Ala Ser Glu Ser Ser Glu	1085	1090	1095
Gly His Val Thr Gly Ser Glu Ala Glu Leu Gln Glu Lys Val Ser	1100	1105	1110
Met Cys Arg Ser Arg Ser Arg Ser Arg Ser Pro Arg Pro Arg Gly	1115	1120	1125
Asp Ser Ala Tyr His Ser Gln Arg His Ser Leu Leu Thr Pro Val	1130	1135	1140
Thr Pro Leu Ser Pro Pro Gly Leu Glu Glu Glu Asp Val Asn Gly			

ES 2 784 900 T3

1145		1150		1155
Tyr Val Met Pro Asp Thr His	Leu Lys Gly Thr Pro	Ser Ser Arg		
1160	1165	1170		
Glu Gly Thr Leu Ser Ser Val	Gly Leu Ser Ser Val	Leu Gly Thr		
1175	1180	1185		
Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu	Glu Tyr Glu Tyr Met	Asn Arg Arg		
1190	1195	1200		
Arg Arg His Ser Pro Pro His	Pro Pro Arg Pro Ser	Ser Leu Glu		
1205	1210	1215		
Glu Leu Gly Tyr Glu Tyr Met	Asp Val Gly Ser Asp	Leu Ser Ala		
1220	1225	1230		
Ser Leu Gly Ser Thr Gln Ser	Cys Pro Leu His Pro	Val Pro Ile		
1235	1240	1245		
Met Pro Thr Ala Gly Thr Thr	Pro Asp Glu Asp Tyr	Glu Tyr Met		
1250	1255	1260		
Asn Arg Gln Arg Asp Gly Gly	Gly Pro Gly Gly Asp	Tyr Ala Ala		
1265	1270	1275		
Met Gly Ala Cys Pro Ala Ser	Glu Gln Gly Tyr Glu	Glu Met Arg		
1280	1285	1290		
Ala Phe Gln Gly Pro Gly His	Gln Ala Pro His Val	His Tyr Ala		
1295	1300	1305		
Arg Leu Lys Thr Leu Arg Ser	Leu Glu Ala Thr Asp	Ser Ala Phe		
1310	1315	1320		
Asp Asn Pro Asp Tyr Trp His	Ser Arg Leu Phe Pro	Lys Ala Asn		
1325	1330	1335		

Ala Gln Arg Thr
1340
<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 2
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 3
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 3
 Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 1 5 10 15
 <210> 4
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 4
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 5
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 5
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 6
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 6
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 7
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 7
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 8
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 8
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 9
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 9
 Gly Ala Val Gly Arg
 1 5
 <210> 10

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 10
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 11
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 12
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 12
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 13
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 13
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 14
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 14
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

ES 2 784 900 T3

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

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

<210> 15

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 15

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 16

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 16

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgoga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 17

<211> 348

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

ES 2 784 900 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
<400> 17

```
cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcgag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt actggtgctg ttggtcgtac ttattatcct      180
gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg      240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat      300
gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca      348
```

<210> 18

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 18

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

```
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
                20           25           30
```

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

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

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

ES 2 784 900 T3

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 19

<211> 446

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 19

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

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

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

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

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

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

Lys Ala 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 Val 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> 20

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 20

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 21

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 21

Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 22

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 22

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 23
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1           5           10
<210> 24
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 24
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1           5
<210> 25
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 25
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1           5
<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 26
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1           5
<210> 27
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 27
Ser Ala Trp Gly His Val
1           5
<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 28
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5
<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 29
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1           5

```

```

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 30
Gly Ala Ser
1
<210> 31
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 31
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1          5
<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
          100          105
<210> 33
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 33

```

ES 2 784 900 T3

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

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

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

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 34

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 34

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 35

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 35

cagggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgctctg 60

agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgca tgagctgggt gcgccaagcc 120

cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt atttctgctt ggggtcatgt taagtattat 180

gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttgggg 300

gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351

ES 2 784 900 T3

<210> 36
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 36
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 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> 37
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 784 900 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 37

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

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

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

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

ES 2 784 900 T3

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser	
145	150 155 160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser	
	165 170 175
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser	
	180 185 190
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn	
	195 200 205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His	
	210 215 220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys	
	275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser	
	290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys	
	305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile	
	325 330 335
Ser Lys Ala 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 Val Leu Asp Ser	

ES 2 784 900 T3

```

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> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 38
Ser Tyr Ala Met Ser
1           5
<210> 39
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 39
Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1           5           10           15

Gly
<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 40
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 41
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1           5           10

<210> 42
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 42
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1           5

```

<210> 43
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 43
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 44
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 44
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 45
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 45
 Asn Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 46
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 46
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 47
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 47
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 48
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 48
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 49
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 49

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 50

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

<210> 51

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 51

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

ES 2 784 900 T3

65		70		75		80									
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105					110		
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115													
<210>	52														
<211>	321														
<212>	ADN														
<213>	Secuencia artificial														
<220>															
<223>	Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético														
<400>	52														
	gatatccaga	tgacccagag	cccgtctagc	ctgagcgcga	gcgtgggtga	tcgtgtgacc									60
	attacctgca	gagcgagcca	gggtatttct	aattggctgg	cttggtacca	gcagaaacca									120
	ggtaaagcac	cgaaactatt	aatttatggt	gcttcttctt	tgcaaagcgg	ggtcccgtcc									180
	cgttttagcg	gctctggatc	cggcactgat	tttaccctga	ccattagcag	cctgcaacct									240
	gaagactttg	cggtttatta	ttgccagcag	tattcttctt	ttcctactac	ctttggccag									300
	ggtacgaaag	ttgaaattaa	a												321
<210>	53														
<211>	351														
<212>	ADN														
<213>	Secuencia artificial														
<220>															
<223>	Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético														
<400>	53														
	cagggtgcaat	tggtggaaag	cggcggcggc	ctggtgcaac	cgggcggcag	cctgcgtctg									60
	agctgcgcgg	cctccggatt	tacctttagc	agctatgcga	tgagctgggt	gcgccaagcc									120
	cctgggaagg	gtctcgagtg	ggtgagcgct	attaattctc	agggtaagtc	tacttattat									180
	gctgattctg	ttaagggctg	ttttaccatt	tcacgtgata	attcgaaaaa	caccctgtat									240
	ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgttggggt									300
	gatgaggggt	ttgatatttg	gggccaaggc	accctgggtga	cggttagctc	a									351
<210>	54														
<211>	214														
<212>	PRT														
<213>	Secuencia artificial														
<220>															
<223>	Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético														
<400>	54														

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 55

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 55

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

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

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 56

Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 57

<211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 57
 Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 58
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 58
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 59
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 59
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 60
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 60
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 61
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 61
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 62
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 63
 <211> 6
 <212> PRT

```

<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 63
Asn Pro Ser Gly Asn Phe
1           5
<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 64
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5
<210> 65
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 65
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1           5
<210> 66
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 66
Gly Ala Ser
1
<210> 67
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 67
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1           5
<210> 68
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 68
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

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

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

```

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

<210> 69

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 69

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

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

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

Ser Val Ile Asn Pro Ser Gly Asn Phe Thr Asn 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 70

ES 2 784 900 T3

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc 60
 attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120
 ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180
 cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240
 gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag 300
 ggtacgaaag ttgaaattaa a 321
 <210> 71
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 71
 caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cctccggatt tacctttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc 120
 cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatcctt ctggttaatt tactaattat 180
 gctgattctg ttaagggtcg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggg 300
 gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggtagctc a 351
 <210> 72
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 72
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

ES 2 784 900 T3

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 73

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 73

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

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

ES 2 784 900 T3

Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35						40					45			
Ser	Val	Ile	Asn	Pro	Ser	Gly	Asn	Phe	Thr	Asn	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	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
			100					105						110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu
		115					120					125			
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys
	130					135					140				
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
				165					170					175	
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser
		180						185					190		
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn
	195						200					205			
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
	210					215					220				
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	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	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
	275						280					285			

ES 2 784 900 T3

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

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 74

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 74

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 75

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 75

Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 76

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 76

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 77
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 77
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 78
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 78
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 79
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 80
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 81
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 81
 Ser Pro Ile Gly Tyr
 1 5
 <210> 82
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 82
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 83
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 83
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1           5
<210> 84
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 84
Gly Ala Ser
1
<210> 85
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 85
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1           5
<210> 86
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 86
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105
<210> 87
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

```

ES 2 784 900 T3

<400> 87

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

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

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

Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 88

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 88

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcca gcgtgggtga tcgtgtgacc 60

attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca 120

ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc 180

cgttttagcg gctctggatc cggcactgat ttaccctga ccattagcag cctgcaacct 240

gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttgccag 300

ggtacgaaag ttgaaattaa a 321

<210> 89

<211> 348

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 89

ES 2 784 900 T3

```

cagggtgcaat tgggtgaaag cgggcgccggc ctggtgcaac cgggcgccag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcaat acttctccta ttggttatac ttattatgct      180
ggttctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg      240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat      300
gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca      348
<210> 90
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 90
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
          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

```

ES 2 784 900 T3

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 Ala
210

<210> 91

<211> 218

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 91

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

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

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

Ser Asn Thr Ser Pro Ile Gly Tyr Thr Tyr Tyr Ala Gly Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

ES 2 784 900 T3

115	120	125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu		
130	135	140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly		
145	150	155
		160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser		
	165	170
		175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu		
	180	185
		190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr		
	195	200
		205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser		
210	215	
<210> 92		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 92		
Ser Tyr Ala Met Ser		
1	5	
<210> 93		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 93		
Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys		
1	5	10
		15
Gly		
<210> 94		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 94		
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
1	5	
<210> 95		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 95		

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 96
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 96
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 97
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 97
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 98
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 98
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 99
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 99
 Gly Ala Val Gly Arg Ser
 1 5
 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 100
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 101
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 101
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 102
 <211> 3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 102
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 103
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 103
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 104
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 104
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 105
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 105
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

ES 2 784 900 T3

20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 106		
<211> 321		
<212> ADN		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético		
<400> 106		
gatatccaga tgacccagag ccccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60	
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggatatca gcagaagccc	120	
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180	
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240	
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300	
ggcaccaagg tggaaatcaa g	321	
<210> 107		
<211> 351		
<212> ADN		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético		
<400> 107		
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60	
tcttgcgccg ccagcgggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt cgcgcaggcc	120	
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaag cacctactac	180	
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240	
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300	
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a	351	
<210> 108		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		

ES 2 784 900 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 108

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 109

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 109

ES 2 784 900 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	20	25	30	
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Pro	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	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	130	135	140	
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	145	150	155	160

ES 2 784 900 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala 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 Val 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> 110
 <211> 5

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 110
 Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5
 <210> 111
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 111
 Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly
 <210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 112
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 113
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 113
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 114
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 114
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 115
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 115
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 116
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

```

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 116
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1           5
<210> 117
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 117
Ser Ala Trp Gly His Val
1           5
<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 118
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5
<210> 119
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 119
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1           5
<210> 120
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 120
Gly Ala Ser
1
<210> 121
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 121
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1           5
<210> 122
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 122

```

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 123

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 123

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

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

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

Ser Val Ile Ser Ala Trp Gly His Val 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 124

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 124
 gatattccaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgacagagcg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaatcaa g 321
 <210> 125
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 125
 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg atcagcgctt ggggccacgt gaagtactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtc ccgtcagctc a 351
 <210> 126
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 126

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 127

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 127

ES 2 784 900 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly		
1				5					10					15			
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			20					25					30				
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Ser	Val	Ile	Ser	Ala	Trp	Gly	His	Val	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	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu		
			100					105					110				
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu		
		115					120					125					
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys		
	130					135					140						
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser		
145					150					155				160			
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser		
				165					170					175			
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser		
		180						185					190				
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn		
		195					200					205					
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His		
	210					215					220						
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val		
225					230					235					240		

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 128

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 129

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 129

Ala	Ile	Asn	Ser	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 130

Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5			
---	--	--	--	---	--	--	--

<210> 131

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 131

Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Asn	Trp	Leu	Ala
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5					10	
---	--	--	--	---	--	--	--	--	----	--

<210> 132

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 132

Gly	Ala	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5		
---	--	--	--	---	--	--

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 133

Gln	Gln	Tyr	Ser	Ser	Phe	Pro	Thr	Thr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5				
---	--	--	--	---	--	--	--	--

<210> 134

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 134

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5		
---	--	--	--	---	--	--

<210> 135

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 135

Asn	Ser	Gln	Gly	Lys	Ser
-----	-----	-----	-----	-----	-----

1				5	
---	--	--	--	---	--

<210> 136
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 136
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 137
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 137
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 138
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 138
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 139
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 139
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 140
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 140
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

ES 2 784 900 T3

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

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

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

<210> 141

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 141

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 142

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 142

gatatccaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctgggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttog ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 143

<211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 143
 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacagcc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
 <210> 144
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 144
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

ES 2 784 900 T3

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 145

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 145

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

ES 2 784 900 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu				
	100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu				
	115	120	125	
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys				
	130	135	140	
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser				
	145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser				
	165	170	175	
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser				
	180	185	190	
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn				
	195	200	205	
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His				
	210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
	275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				
	290	295	300	

ES 2 784 900 T3

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 146

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 146

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 147

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 147

Ala Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 148

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 148

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 149

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 149
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 150
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 151
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 152
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 152
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 153
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 153
 Ser Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 154
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 154
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 155
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 155

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1 5

<210> 156

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 156

Gly Ala Ser

1

<210> 157

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 157

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1

5

<210> 158

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 158

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 159

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 159

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 160

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 160

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgacagagcg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 161

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 161

gaggtgcaat tgctggaaag cgccggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 784 900 T3

<210> 162
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 162
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 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> 163
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

ES 2 784 900 T3

<400> 163

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

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

ES 2 784 900 T3

Ala 130	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr 135	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala 140	Ala	Leu	Gly	Cys
Leu 145	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 150	Pro	Glu	Pro	Val	Thr 155	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 160
Gly	Ala	Leu	Thr 165	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe 170	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 175	Ser
Ser	Gly	Leu	Tyr 180	Ser	Leu	Ser	Ser	Val 185	Val	Thr	Val	Pro	Ser 190	Ser	Ser
Leu	Gly	Thr 195	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys 200	Asn	Val	Asn	His	Lys 205	Pro	Ser	Asn
Thr 210	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val 215	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys 220	Asp	Lys	Thr	His
Thr 225	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 230	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu 235	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 240
Phe	Leu	Phe	Pro 245	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	His	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Lys	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr 290	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu 295	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr 300	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Leu	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Cys	Lys	Val	Ser 325	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala 330	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Ala 340	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser	Arg 355	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 360	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Leu
Val 370	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro 375	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 380	Trp	Glu	Ser	Asn

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val 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> 164

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 164

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 165

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 165

Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 166

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 166

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 167

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 167

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 168

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 168

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 169
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 169
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 170
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 170
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 171
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 171
 Gly Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 172
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 172
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 173
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 173
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 174
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 174
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 175
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 175
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 176
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 176
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 177
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 177
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Ala Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

ES 2 784 900 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 178

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 178

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgacagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 179

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 179

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcggcagcc agggcaagag cacctactac 180

gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

<210> 180

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 180

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 181

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 181

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

195	200	205
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His		
210	215	220
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
	275	280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
	290	295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
305	310	315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile		
	325	330 335
Ser Lys Ala 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 Val 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> 182
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 182

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 183

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 183

Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 184

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 184

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 185

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 185

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 186

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 186

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 187

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 188

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 188

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 189
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 189
 Ser Asn Gln Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 190
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 190
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 191
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 191
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 192
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 192
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 193
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 193
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 194
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 194
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

<210> 195

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 195

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

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

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

Ser Ala Ile Ser Asn Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 196

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 196

ES 2 784 900 T3

```

gatatccaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc      60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctgggtatca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgacagagcg cgtgccaaagc      180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag      300
ggcaccaagg tggaaatcaa g                                          321
<210> 197
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
<400> 197
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc      120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcagcaacc agggcaagag cacctactac      180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc      300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a          351
<210> 198
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 198
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

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

```

ES 2 784 900 T3

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 199

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 199

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

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 200

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 200

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 201

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 201

Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 202

<211> 8

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 202
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 203
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 203
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 204
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 204
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 205
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 205
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 206
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 206
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 207
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 207
 Ser Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 208
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

```

<400> 208
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5
<210> 209
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 209
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1           5
<210> 210
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 210
Gly Ala Ser
1
<210> 211
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 211
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1           5
<210> 212
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 212
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

```

100 105

<210> 213
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 213
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 214
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 214
 gatattccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 215
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 215

ES 2 784 900 T3

```

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
tcttgccgcg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc      120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcagcagcc agggcaagag cacctactac      180
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc      300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a              351
<210> 216
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 216
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1          5          10          15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

```

ES 2 784 900 T3

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
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
	165	170
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
	180	185
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
	195	200
Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
210		
<210> 217		
<211> 447		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético		
<400> 217		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
	20	25
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40
Ser Val Ile Ser Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
	50	55
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
	65	70
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
	85	90
		95

ES 2 784 900 T3

Ala	Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	100	105	110
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	115	120	125
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	130	135	140
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	145	150	155
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	195	200	205
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	210	215	220
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	225	230	235
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	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	275	280	285
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	290	295	300
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	305	310	315
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	325	330	335
Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro			

ES 2 784 900 T3

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 Val Leu Asp Ser		
385	390	400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
	405	410
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> 218		
<211> 5		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 218		
Ser Tyr Ala Met Ser		
1 5		
<210> 219		
<211> 17		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 219		
Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys		
1 5 10 15		
Gly		
<210> 220		
<211> 8		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 220		
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile		
1 5		
<210> 221		
<211> 11		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético		
<400> 221		

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 222
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 222
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 223
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 223
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 224
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 224
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 225
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 225
 Gly Ser Gln Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 226
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 226
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 227
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 227
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 228
 <211> 3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 228
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 229
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 229
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 230
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 230
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 231
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 231
 Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

ES 2 784 900 T3

20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Val Ile Gly Ser Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 232		
<211> 321		
<212> ADN		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético		
<400> 232		
gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc	60	
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggatatca gcagaagccc	120	
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc	180	
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc	240	
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag	300	
ggcaccaagg tggaaatcaa g	321	
<210> 233		
<211> 351		
<212> ADN		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético		
<400> 233		
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg	60	
tcttgcgccg ccagcgggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt cggccaggcc	120	
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtc atcggcagcc agggcaagag cacctactac	180	
gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac	240	
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc	300	
gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtc cgtcagctc a	351	
<210> 234		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		

ES 2 784 900 T3

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 234

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 235

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 235

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala 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 Val 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> 236
 <211> 5

```

<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 236
Ser Tyr Ala Met Ser
1             5
<210> 237
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 237
Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1             5             10             15

Gly
<210> 238
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 238
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1             5
<210> 239
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 239
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1             5             10
<210> 240
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 240
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1             5
<210> 241
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 241
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1             5
<210> 242
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

```

```

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 242
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1             5
<210> 243
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 243
Asn Ala Gln Gly Lys Ser
1             5
<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 244
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1             5
<210> 245
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 245
Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
1             5
<210> 246
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 246
Gly Ala Ser
1
<210> 247
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 247
Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
1             5
<210> 248
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 248

```

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

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

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

<210> 249

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 249

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Ala Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 250

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 250
 gatatccaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
 atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggatatca gcagaagccc 120
 ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgacagagcg cgtgccaaagc 180
 agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
 gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
 ggcaccaagg tggaatcaa g 321
 <210> 251
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 251
 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacgccc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggtc tcgacatctg gggccagggc accctgggtc cgcagctc a 351
 <210> 252
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 252

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 253

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 253

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 254

Ser Tyr Ala Met Ser

1

5

<210> 255

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 255

Ala	Ile	Asn	Thr	Gln	Gly	Lys	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys
1				5					10					15	

Gly

<210> 256

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 256

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1				5											
---	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 257

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 257

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1				5						10					
---	--	--	--	---	--	--	--	--	--	----	--	--	--	--	--

<210> 258

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 258

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1				5											
---	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 259

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 259

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr

1				5											
---	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 260

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 260

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

1				5											
---	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 261

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 261

Asn Thr Gln Gly Lys Ser

1				5											
---	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

<210> 262
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 262
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 263
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 263
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 264
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 264
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 265
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 265
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 266
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 266
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

ES 2 784 900 T3

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

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

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

<210> 267

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 267

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 268

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 268

gatatccaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctgggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcacctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttog ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 269

<211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
 <400> 269
 gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgcgccg ccagcggcctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgcc atcaacaccc agggcaagag cacctactac 180
 gccgacagcg tgaaggggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
 ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
 gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
 <210> 270
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 270
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

ES 2 784 900 T3

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 271

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 271

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

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

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

Ser Ala Ile Asn Thr Gln Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

ES 2 784 900 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp	Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu			
	100	105	110	
Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu				
	115	120	125	
Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys				
	130	135	140	
Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser				
	145	150	155	160
Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser				
	165	170	175	
Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser				
	180	185	190	
Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn				
	195	200	205	
Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His				
	210	215	220	
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys				
	275	280	285	
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser				
	290	295	300	

ES 2 784 900 T3

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 272

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 272

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 273

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 273

Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 274

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 274

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 275

<211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 275
 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
 1 5 10
 <210> 276
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 276
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 277
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 277
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 278
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 278
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 279
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 279
 Gly Ala Val Gly Ser Ser
 1 5
 <210> 280
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 280
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 281
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 281

Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

1

5

<210> 282

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 282

Gly Ala Ser

1

<210> 283

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 283

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1

5

<210> 284

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 284

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1

5

10

15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20

25

30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35

40

45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50

55

60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65

70

75

80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 285

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 285

ES 2 784 900 T3

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

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

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 286

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 286

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaaatcaa g 321

<210> 287

<211> 351

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 287

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60

tcttgcccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120

cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgcgg tgggcagcag cacctactac 180

cccgacagcg tgaagggcgg gtccaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240

ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300

gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351

ES 2 784 900 T3

<210> 288

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 288

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 289

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

ES 2 784 900 T3

<400> 289

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

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

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Ser Ser Thr Tyr Tyr Pro 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

ES 2 784 900 T3

Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala 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 Val 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> 290

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 290

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 291

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 291

Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 292

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 292

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile

1 5

<210> 293

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 293

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 294

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 294

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 295
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 295
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 296
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 296
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 297
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 297
 Gly Ala Val Gly Gly Ser
 1 5
 <210> 298
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 298
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 299
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 299
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 300
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 300
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 301
 <211> 6
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 301

Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

1 5

<210> 302

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 302

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 303

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 303

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val

50 55 60

ES 2 784 900 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 304
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
<400> 304
gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcca cagagtgacc 60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgagagcgg cgtgccaaagc 180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240
gaggacttgc ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300
ggcaccaagg tggaatcaa g 321
<210> 305
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
<400> 305
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
tcttgcgccg ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgcgg tggcggaag cacctactac 180
cccgacagcg tgaagggcgg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac 240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc 300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctgggtca ccgtcagctc a 351
<210> 306
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 306

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 307

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 307

ES 2 784 900 T3

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	1	5	10	15
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	20	25	30	
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	35	40	45	
Ser	Val	Thr	Gly	Ala	Val	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Pro	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	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	100	105	110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	115	120	125	
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	130	135	140	
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	145	150	155	160
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	165	170	175	
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	180	185	190	
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn				

ES 2 784 900 T3

195					200					205					
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His
210						215					220				
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	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	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys
		275					280					285			
Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser
		290				295						300			
Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys
305					310					315					320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile
				325					330					335	
Ser	Lys	Ala	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	Val	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> 308
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 308

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 309

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 309

Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 310

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 310

Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5

<210> 311

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 311

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 312

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 312

Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 313

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 313

Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5

<210> 314

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 314

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5

<210> 315
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 315
 Gly Ala Val Gly Lys Ser
 1 5
 <210> 316
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 316
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 317
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 317
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 318
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 318
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 319
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 319
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 320
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 320
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

<210> 321

<211> 117

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 321

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

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

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

Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 322

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 322

ES 2 784 900 T3

```

gatatccaga tgacccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc      60
atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctgggtatca gcagaagccc      120
ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc      180
agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc      240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag      300
ggcaccaagg tggaaatcaa g                                          321
<210> 323
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
<400> 323
gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg      60
tcttgcgcgc ccagcggctt caccttcagc agctacgcca tgagctgggt cgcgcaggcc      120
cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcaaaag cacctactac      180
cccgacagcg tgaagggccg gttcaccatc agccgggaca acagcaagaa caccctgtac      240
ctgcagatga acagcctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgtgc cagatggggc      300
gacgagggct tcgacatctg gggccagggc accctggtca ccgtcagctc a          351
<210> 324
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 324
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

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

```

ES 2 784 900 T3

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 325

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 325

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

ES 2 784 900 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Lys Ser Thr Tyr Tyr Pro 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 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

Ser Lys Ala 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 Val 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> 326

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 326

Ser Tyr Ala Met Ser

1 5

<210> 327

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 327

Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 328

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

```

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 328
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5
<210> 329
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 329
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1           5           10
<210> 330
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 330
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1           5
<210> 331
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 331
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1           5
<210> 332
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 332
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1           5
<210> 333
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 333
Gly Ala Val Gly Arg Thr
1           5
<210> 334
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 334
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1           5

```

<210> 335
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 335
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 336
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 336
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 337
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 337
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 338
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 338
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 339
 <211> 116

ES 2 784 900 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 339

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

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

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

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

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 340

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 340

gatatccaga tgaccagag cccagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga cagagtgacc 60

atcacctgtc gggccagcca gggcatcagc aactggctgg cctggtatca gcagaagccc 120

ggcaaggccc ccaagctgct gatctacggc gccagctccc tgcagagcgg cgtgccaaagc 180

agattcagcg gcagcggctc cggcaccgac ttcaccctga ccatcagcag cctgcagccc 240

gaggacttog ccacctacta ctgccagcag tacagcagct tccccaccac cttcggccag 300

ggcaccaagg tggaatcaa g 321

<210> 341

<211> 348

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 341

ES 2 784 900 T3

gaggtgcaat tgctggaaag cggcggaggc ctggtgcagc ctggcggcag cctgagactg 60
 tcttgccg ccagcggcctt cacccttcagc agctacgcca tgagctgggt ccgccaggcc 120
 cctggcaagg gactggaatg ggtgtccgtg acaggcgccg tgggcagaac ctactacccc 180
 gacagcgtga agggccgggt caccatcagc cgggacaaca gcaagaacac cctgtacctg 240
 cagatgaaca gcctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgtgccag atggggcgac 300
 gagggcttcg acatctgggg ccagggcacc ctggtcaccg tcagctca 348
 <210> 342
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 342
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 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

ES 2 784 900 T3

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> 343		
<211> 446		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético		
<400> 343		
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly		
1	5	10
		15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr		
	20	25
		30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
	35	40
		45
Ser Val Thr Gly Ala Val Gly Arg Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys		
	50	55
		60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu		
65	70	75
		80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala		
	85	90
		95
Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val		
	100	105
		110

ES 2 784 900 T3

Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala		
		115					120					125					
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu		
	130					135					140						
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly		
145					150					155					160		
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165					170					175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
			180					185					190				
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
	195					200						205					
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	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				
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr		
	275						280					285					
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val		
	290					295					300						
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys		
305					310					315					320		
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser		
				325					330					335			
Lys	Ala	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		

ES 2 784 900 T3

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 Val 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> 344
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 344
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 345
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 345
Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly
<210> 346
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 346
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5
<210> 347
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 347
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 348
<211> 7

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 348
 Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5
 <210> 349
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 349
 Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
 1 5
 <210> 350
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 350
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 1 5
 <210> 351
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 351
 Asn Gly Leu Gly Tyr Thr
 1 5
 <210> 352
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 352
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 353
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 353
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 354
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético

<400> 354
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 355
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 355
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 356
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 356
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15

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

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

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

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

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

 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105
 <210> 357
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 357
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

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

 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

ES 2 784 900 T3

35	40	45
Ser Val Ile Asn Gly Leu Gly Tyr Thr Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu		
100	105	110
Val Thr Val Ser Ser		
115		
<210> 358		
<211> 321		
<212> ADN		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético		
<400> 358		
gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgga gcgtgggtga tcgtgtgacc	60	
attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca	120	
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc	180	
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct	240	
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag	300	
ggtacgaaag ttgaaattaa a	321	
<210> 359		
<211> 351		
<212> ADN		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético		
<400> 359		
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg	60	
agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgca tgagctgggt gcgccaagcc	120	
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcgtt attaatggtc ttggttatac tactttttat	180	
gctgattctg ttaagggctg ttttaccatt tcacgtgata attcgaaaa caccctgtat	240	
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttggggt	300	
gatgagggtt ttgatatttg gggccaaggc accctggtga cggttagctc a	351	
<210> 360		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> Secuencia artificial		
<220>		
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético		
<400> 360		

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
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> 361

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 361

ES 2 784 900 T3

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

ES 2 784 900 T3

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly 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 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala 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 Val 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> 362
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

```

<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 362
Ser Tyr Ala Met Ser
1 5
<210> 363
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 363
Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15
<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 364
Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
1 5
<210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 365
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 366
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 366
Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 367
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 367
Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr Thr
1 5
<210> 368
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
<400> 368
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
1 5
<210> 369

```

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 369
 Gly Pro Tyr Gly Gly
 1 5
 <210> 370
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 370
 Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile
 1 5
 <210> 371
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 371
 Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 1 5
 <210> 372
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 372
 Gly Ala Ser
 1
 <210> 373
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético
 <400> 373
 Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
 1 5
 <210> 374
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
 <400> 374
 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp
 20 25 30

ES 2 784 900 T3

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

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

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

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

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

<210> 375

<211> 116

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 375

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

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

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

Ser Gly Thr Gly Pro Tyr Gly Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

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

Arg Trp Gly Asp Glu Gly Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 376

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 376

ES 2 784 900 T3

```

gatatccaga tgaccagag cccgtctagc ctgagcgcga gcgtgggtga tcgtgtgacc      60
attacctgca gagcgagcca gggatattct aattggctgg cttggtacca gcagaaacca      120
ggtaaagcac cgaaactatt aatttatggt gcttcttctt tgcaaagcgg ggtcccgtcc      180
cgttttagcg gctctggatc cggcactgat tttaccctga ccattagcag cctgcaacct      240
gaagactttg cggtttatta ttgccagcag tattcttctt ttcctactac ctttggccag      300
ggtagcgaag ttgaaattaa a                                     321
<210> 377
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético
<400> 377
caggtgcaat tgggtgaaag cggcggcggc ctggtgcaac cggcggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cctccggatt taccttttagc agctatgcga tgagctgggt gcgccaagcc      120
cctgggaagg gtctcgagtg ggtgagcggc actggtcctt atggtggtac ttattatcct      180
gattctgtta agggtcgttt taccatttca cgtgataatt cgaaaaacac cctgtatctg      240
caaatgaaca gcctgcgtgc ggaagatacg gccgtgtatt attgcgcgcg ttgggggtgat      300
gagggttttg atatttgggg ccaaggcacc ctggtgacgg ttagctca                    348
<210> 378
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 378
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15

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

```

ES 2 784 900 T3

```

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Phe Pro Thr
              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> 379
<211> 446
<212> PRT
<213> Secuencia artificial
<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético
<400> 379
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1              5              10              15

```

ES 2 784 900 T3

Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr		
			20					25					30				
Ala	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val		
		35					40					45					
Ser	Gly	Thr	Gly	Pro	Tyr	Gly	Gly	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Asp	Ser	Val	Lys		
	50					55					60						
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	Leu		
65					70					75					80		
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala		
				85					90					95			
Arg	Trp	Gly	Asp	Glu	Gly	Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val		
			100					105						110			
Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala		
		115					120					125					
Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu		
	130					135					140						
Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly		
145					150				155						160		
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser		
				165				170						175			
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu		
			180					185					190				
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr		
		195					200					205					
Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr		
	210					215					220						
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	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 2 784 900 T3

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

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

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

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

Lys Ala 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 Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400

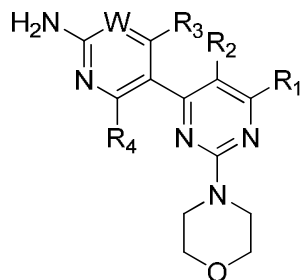
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415

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

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un compuesto de fórmula (I),



(I),

donde

donde W es CR_w o N, donde

R_w se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamida;

R₁ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alquenoil sustituido y no sustituido,
- (7) alquinilo sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) -COR_{1a},
- (13) -CO₂R_{1a},
- (14) -CONR_{1a}R_{1b},
- (15) -NR_{1a}R_{1b},
- (16) -NR_{1a}COR_{1b},
- (17) -NR_{1a}SO₂R_{1b},
- (18) -OCOR_{1a},
- (19) -OR_{1a},
- (20) -SR_{1a},
- (21) -SOR_{1a},
- (23) -SO₂NR_{1a}R_{1b} donde

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

R₂ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) -COR_{2a} y

(9) -NR_{2a}COR_{2b}, donde
R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno y
(b) alquilo sustituido o no sustituido;

R₃ se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
(2) ciano,
(3) nitro,
(4) halógeno,
(5) alquilo sustituido y no sustituido,
(6) alquenoilo sustituido y no sustituido,
(7) alquinoilo sustituido y no sustituido,
(8) arilo sustituido y no sustituido,
(9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
(10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
(11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
(12) -COR_{3a},
(14) -NR_{3a}R_{3b}
(13) -NR_{3a}COR_{3b},
(15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
(16) -OR_{3a},
(17) -SR_{3a},
(18) -SOR_{3a},
(19) -SO₂R_{3a}, donde

R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
(b) alquilo sustituido o no sustituido,
(c) arilo sustituido y no sustituido,
(d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
(e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
(f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y

R₄ se selecciona del grupo constituido por

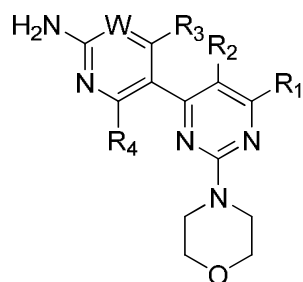
- (1) hidrógeno y
(2) halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este y (b) un anticuerpo contra Her3 o un fragmento de este que reconoce un epitopo conformacional de un receptor HER3 que comprende los residuos aminoácidos 265-277 y 315 dentro del dominio 2 y los residuos aminoácidos 571, 582-584, 596-597, 600-602 y 609-615 dentro del dominio 4 del receptor HER3 de SEQ ID NO: 1, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando, para su uso en el tratamiento de una metástasis cerebral del cáncer de mama, donde la administración es simultánea, por separado o secuencial.

2. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

3. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de tipo clorhidrato.

4. Una combinación farmacéutica que comprende (a) un inhibidor de fosfatidilinositol 3-cinasa seleccionado del grupo constituido por un compuesto de fórmula (I),



(I),

donde

donde W es CR_w o N, donde

R_w se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) halógeno,
- (4) metilo,
- (5) trifluorometilo,
- (6) sulfonamida;

R_1 se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) $-COR_{1a}$,
- (13) $-CO_2R_{1a}$,
- (14) $-CONR_{1a}R_{1b}$,
- (15) $-NR_{1a}R_{1b}$,
- (16) $-NR_{1a}COR_{1b}$,
- (17) $-NR_{1a}SO_2R_{1b}$,
- (18) $-OCOR_{1a}$,
- (19) $-OR_{1a}$,
- (20) $-SR_{1a}$,
- (21) $-SOR_{1a}$,
- (23) $-SO_2NR_{1a}R_{1b}$ donde

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo sustituido o no sustituido,
- (c) arilo sustituido y no sustituido,
- (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
- (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) hidroxilo,
- (6) amino,
- (7) alquilo sustituido y no sustituido,
- (8) $-COR_{2a}$ y
- (9) $-NR_{2a}COR_{2b}$, donde

R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:

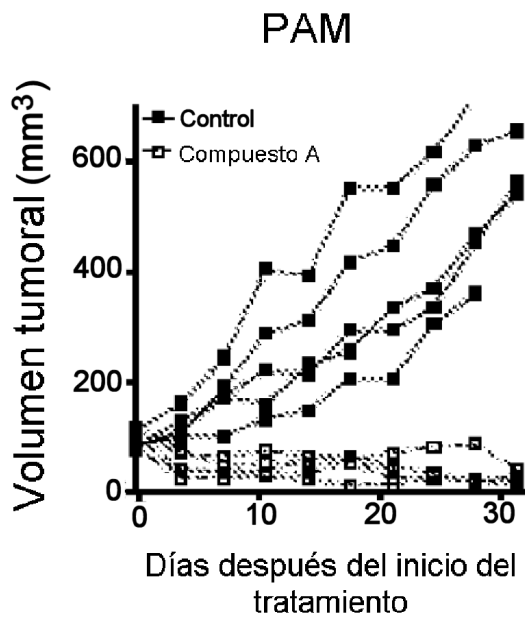
- (a) hidrógeno y
- (b) alquilo sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo constituido por:

- (1) hidrógeno,
- (2) ciano,
- (3) nitro,
- (4) halógeno,
- (5) alquilo sustituido y no sustituido,
- (6) alqueno sustituido y no sustituido,
- (7) alquino sustituido y no sustituido,
- (8) arilo sustituido y no sustituido,
- (9) heteroarilo sustituido y no sustituido,
- (10) heterociclilo sustituido y no sustituido,
- (11) cicloalquilo sustituido y no sustituido,
- (12) $-COR_{3a}$,
- (14) $-NR_{3a}R_{3b}$

- (13) -NR_{3a}COR_{3b},
 (15) -NR_{3a}SO₂R_{3b},
 (16) -OR_{3a},
 (17) -SR_{3a},
 (18) -SOR_{3a},
 (19) -SO₂R_{3a}, donde
- 5 R_{3a} y R_{3b} se seleccionan independientemente del grupo constituido por:
- (a) hidrógeno,
 (b) alquilo sustituido o no sustituido,
 (c) arilo sustituido y no sustituido,
 (d) heteroarilo sustituido y no sustituido,
 (e) heterociclilo sustituido y no sustituido, y
 (f) cicloalquilo sustituido y no sustituido; y
- 10 R₄ se selecciona del grupo constituido por
- (1) hidrógeno y
 (2) halógeno
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y (b) un antagonista de Her3 que es un anticuerpo contra HER3 o un fragmento de este, donde el antagonista de Her3 comprende una región variable de la cadena pesada que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 128; CDR2 de SEQ ID NO: 129; y CDR3 de SEQ ID NO: 130; y una región variable de la cadena ligera que comprende CDR1 de SEQ ID NO: 131; CDR2 de SEQ ID NO: 132; y CDR3 de SEQ ID NO: 133, y donde el anticuerpo o fragmento de este bloquea la transducción de señales dependiente del ligando e independiente del ligando, para su uso en el tratamiento de una metástasis cerebral del cáncer de mama, donde la administración es simultánea, por separado o secuencial.
- 20
- 25 5. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, donde el compuesto de fórmula (I) es 5-(2,6-dimorfolin-4-ilpirimidin-4-il)-4-trifluorometilpiridin-2-ilamina o su sal de tipo clorhidrato.
6. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, donde el anticuerpo contra HER3 o fragmento de este comprende una región variable de la cadena pesada que comprende la SEQ ID NO. 141 y una
- 30 región variable de la cadena ligera que comprende la SEQ ID NO. 140.
7. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, donde el anticuerpo contra HER3 comprende una cadena pesada que comprende la SEQ ID NO. 145 y una cadena ligera que comprende la SEQ ID NO. 144.
- 35
8. La combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el anticuerpo contra Her3 o fragmento de este se administra cada 7-28 días con una dosis comprendida entre 20 mg/ml y 40 mg/ml y el compuesto de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se administran a diario con una dosis comprendida en el intervalo de aproximadamente 60 mg/día a aproximadamente 120 mg/día.
- 40
9. Un paquete comercial que comprende una combinación farmacéutica para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 7 junto con instrucciones para la administración simultánea, por separado o secuencial de esta en el tratamiento de una metástasis cerebral del cáncer de mama.

A



B

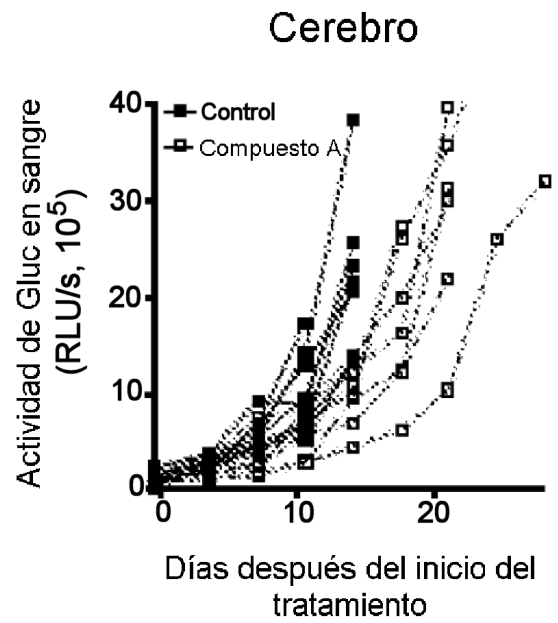


Fig. 1

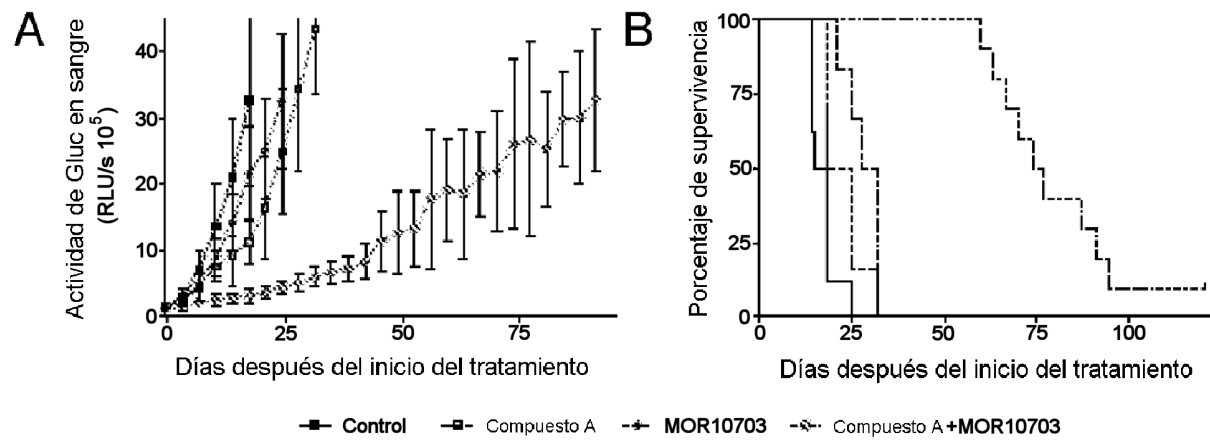


Fig. 2

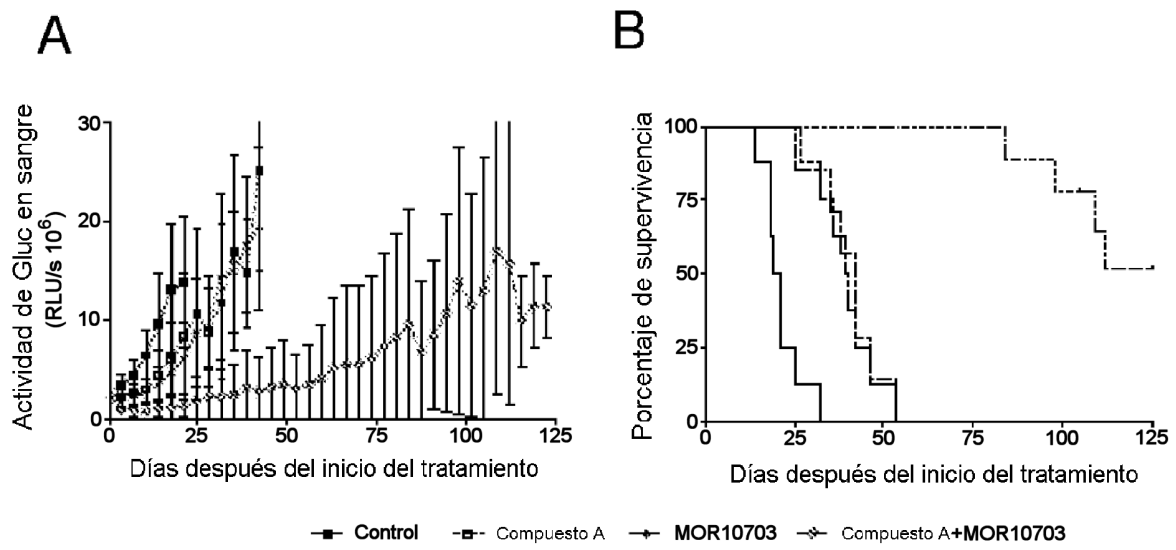


Fig. 3