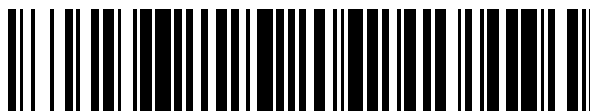


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 791 183**

51 Int. Cl.:

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013** **PCT/US2013/077139**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014** **WO14100689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013** **E 13827058 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020** **EP 2934584**

54 Título: **Anticuerpos anti-GDF15**

30 Prioridad:

21.12.2012 US 201261745508 P

24.05.2013 US 201361827325 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2020

73 Titular/es:

AVEO PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
One Broadway, 14th Floor
Cambridge, MA 02142, US

72 Inventor/es:

LERNER, LORENA;
ABBOTT, SANDRA;
BAI, AILIN;
CHEN, TING;
CHIU, MARIA, ISABEL;
LIU, QING;
POLING, LAURA;
TAO, NIANJUN;
WEILER, SOLLY;
WENG, ZHIGANG;
WINSTON, WILLIAM, M. y
GYURIS, JENO

74 Agente/Representante:

TEMIÑO CENICEROS, Ignacio

ES 2 791 183 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos anti-GDF15

5 Campo de la invención

El campo de la invención es la biología molecular, la inmunología, la caquexia y los trastornos pseudocaquéticos, y la oncología. Más particularmente, el campo son los anticuerpos terapéuticos.

10 Antecedentes

La pérdida involuntaria de peso puede clasificarse en tres etiologías primarias que incluyen la caquexia, la sarcopenia y la inanición. La caquexia es un síndrome metabólico debilitante asociado con numerosas enfermedades que incluyen el cáncer, el SIDA, la insuficiencia cardíaca crónica (conocida también como insuficiencia cardíaca congestiva), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la enfermedad renal crónica, la tuberculosis, el síndrome séptico y otras formas de inflamación sistémica. La caquexia varía en sus manifestaciones, pero generalmente implica una pérdida involuntaria de la masa del músculo esquelético y alguna forma de enfermedad subyacente (Evans et al. (2008) CLIN. NUTR. 27: 793-799). La caquexia es un trastorno de consunción que implica la pérdida involuntaria de peso y puede estar asociada con una inflamación sistémica y/o una respuesta inflamatoria aguda (Thomas (2007) CLIN. NUTRITION 26: 389-39). La pérdida de masa grasa, así como de masa magra, tal como la masa muscular, a menudo es una característica clínica destacada de la caquexia. En muchos, pero no en todos los casos, la caquexia progresa a través de unas fases que se han denominado precaquexia, caquexia y caquexia resistente (Fearon et al. (2011) LANCET ONC. 12: 489-495). Parece que hay dos procesos diferentes, pero en ocasiones solapantes, que dirigen el desarrollo y la progresión de la caquexia: (a) procesos metabólicos que actúan directamente sobre el músculo, reduciendo su masa y su función; y (b) una reducción en la ingesta de alimentos, que da lugar a una pérdida tanto de grasa como de músculo (Tsai et al. (2012) J. CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE 3: 239-243).

Aunque la caquexia es un síndrome complejo y no totalmente comprendido, es evidente que el GDF15 (también conocido como MIC-1, PLAB, PDF y NAG-1), un miembro de la superfamilia del TGF- β , es un importante mediador de la caquexia en diversas enfermedades (Tsai *et al.*, *supra*). Al menos algunos tumores sobreexpresan y secretan el GDF15, y se han asociado unos niveles séricos elevados del GDF15 con diversos cánceres (Johnen et al. (2007) NAT. MED. 13: 1333-1340; Bauskin et al. (2006) CANCER RES. 66: 4983-4986). Se han reconocido los anticuerpos monoclonales contra el GDF15 como potenciales agentes terapéuticos anticaquéticos. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 8.192.735. El documento WO 2007/021293 divulga anticuerpos para modular el apetito y/o el peso corporal en un sujeto.

La pérdida de peso resultante de la caquexia está asociada con un mal pronóstico en diversas enfermedades (Evans *et al.*, *supra*), y se considera que la caquexia y sus consecuencias son la causa directa de muertes en aproximadamente el 20 % de las muertes por cáncer (Tisdale (2002) NAT. REV. CANCER 2: 862-871). La caquexia es poco frecuentemente revertida mediante la intervención nutricional, y actualmente este síndrome raras veces se trata con terapia farmacológica (Evans *et al.*, *supra*).

La sarcopenia es una afección clínica relacionada con la caquexia que se caracteriza por una pérdida de la masa muscular esquelética y de la fuerza muscular. La reducción en la masa muscular puede dar lugar a un deterioro importante, con pérdida de fuerza, un aumento en la probabilidad de caídas y una pérdida de autonomía. La función respiratoria también puede estar deteriorada, con una capacidad vital reducida. Durante el estrés metabólico, la proteína muscular es rápidamente movilizada con objeto de proporcionar aminoácidos al sistema inmunitario, el hígado y el intestino, particularmente glutamina. La sarcopenia es a menudo una enfermedad geriátrica; sin embargo, su desarrollo también puede estar asociado con la inactividad muscular y la malnutrición, y puede coincidir con la caquexia. La sarcopenia puede ser diagnosticada sobre la base de las observaciones funcionales, tales como un bajo peso muscular y una baja velocidad de marcha. Véase, por ejemplo, Muscaritoli et al. (2010) CLIN. NUTRITION 29: 154-159.

La inanición da normalmente como resultado una pérdida de la grasa corporal y de la masa magra debido a una inadecuada dieta y/o ingesta de nutrientes (Thomas (2007) *supra*). Los efectos de la inanición a menudo se revierten mejorando la dieta y la ingesta de nutrientes, por ejemplo, de proteínas.

Los anticuerpos naturales son proteínas multiméricas que contienen cuatro cadenas polipeptídicas (FIG. 1). Dos de las cadenas polipeptídicas se denominan cadenas pesadas (cadenas H), y dos de las cadenas polipeptídicas se denominan cadenas ligeras (cadenas L). Las cadenas pesada y ligera de las inmunoglobulinas están conectadas por un puente de disulfuro intercatenario. Las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas están conectadas por puentes de disulfuro intercatenarios. Una cadena ligera consiste en una región variable (V_L en la FIG. 1) y una región constante (C_L en la FIG. 1). La cadena pesada consiste en una región variable (V_H en la FIG. 1) y al menos tres regiones constantes (C_{H1} , C_{H2} y C_{H3} en la FIG. 1). Las regiones variables determinan la especificidad del anticuerpo. Cada región variable comprende tres regiones hipervariables conocidas también como regiones determinantes de la

complementariedad (CDR) flanqueadas por cuatro regiones estructurales relativamente conservadas (FR). Las tres CDR, denominadas CDR₁, CDR₂ y CDR₃, contribuyen a la especificidad de unión al anticuerpo. Los anticuerpos naturales se han usado como material de partida para los anticuerpos genomodificados, tales como los anticuerpos quiméricos y los anticuerpos humanizados.

Existe una significativa necesidad no satisfecha de agentes terapéuticos eficaces para el tratamiento de la caquexia y de la sarcopenia, incluyendo anticuerpos monoclonales dirigidos contra el GDF15. Dichos agentes terapéuticos tienen el potencial de jugar un papel importante en el tratamiento de diversos cánceres y de otras enfermedades potencialmente mortales.

Sumario

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de una familia de anticuerpos que se unen especialmente al GDF15 humano (hGDF15). Los anticuerpos contienen sitios de unión al hGDF15 basados en las CDR de los anticuerpos. Los anticuerpos pueden usarse como agentes terapéuticos. Cuando se usan como agentes terapéuticos, los anticuerpos son genomodificados, por ejemplo, humanizados, para reducir o eliminar una respuesta inmunitaria cuando se administran a un paciente humano.

La presente invención proporciona un anticuerpo aislado que se une al GDF15 humano, que comprende una región variable de una cadena pesada de una inmunoglobulina y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en:

- (a) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (Hu01G06 IGKV1-39 F2);
- (b) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);
- (c) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 (01G06, Ch01G06 quimérica) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 (01G06, Ch01G06 quimérica);
- (d) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (Hu01G06 IGHV1-18) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 (Hu01G06 IGKV1-39);
- (e) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (Hu01G06 IGHV1-69) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 (Hu01 G06 IGKV1-39);
- (f) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 (Hu01G06 IGHV1-18 F1) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);
- (g) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (Hu01G06 IGKV1-39 F1); y
- (h) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (Hu01G06 IGKV1-39 F2).

En algunas realizaciones, el anticuerpo aislado que se une al GDF15 humano comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina y una cadena ligera de una inmunoglobulina seleccionadas entre el grupo que consiste en:

- (a) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 258 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (Hu01G06 IGKV1-39 F2);
- (b) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 260 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);
- (c) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 (Ch01G06 quimérica) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 (Ch01G06 quimérica);
- (d) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 (Hu01G06 IGHV1-18) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (Hu01G06 IGKV1-39);
- (e) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 (Hu01G06 IGHV1-69) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (Hu01G06 IGKV1-39);
- (f) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256

- (Hu01G06 IGHV1-18 F1) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);
- (g) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1); y
- (h) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (Hu01G06 IGKV1-39 F2).
- La presente invención también proporciona un ácido nucleico aislado o ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada de una inmunoglobulina y una cadena ligera de una inmunoglobulina de la presente invención.
- La presente invención también proporciona un vector o vectores de expresión que comprenden el ácido nucleico o nucleico de la presente invención.
- La presente invención también proporciona una célula hospedadora que comprende dicho vector o vectores de expresión.
- La presente invención también proporciona un método para producir un anticuerpo que se une al GDF15 humano, o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, método que comprende:
- (a) cultivar una célula hospedadora de la presente invención en unas condiciones tales que la célula hospedadora exprese un polipéptido o polipéptidos que comprenden la cadena pesada de la inmunoglobulina y la cadena ligera de la inmunoglobulina, produciendo así el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo; y
- (b) el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo.
- También se proporciona un anticuerpo de la presente invención, en donde el anticuerpo tiene una K_D de 300 pM o menor, de 150 pM o menor o de 100 pM o menor, medida mediante resonancia de plasmón superficial o interferometría de biocapa.
- También se proporciona un anticuerpo de la presente invención para su uso en el tratamiento de la caquexia y/o de la sarcopenia en un mamífero.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo de la presente invención puede usarse en el tratamiento de la caquexia y/o de la sarcopenia en un mamífero, en donde el uso comprende adicionalmente la administración de un segundo agente al mamífero en necesidad del mismo, en donde el segundo agente se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de la Activina-A, un inhibidor del ActRIIB, un inhibidor de la IL-6, un inhibidor de la IL-6R, un inhibidor del péptido de melanocortina, un inhibidor del receptor de la melanocortina, una grelina, un mimético de la grelina, un agonista del GHS-R1a, un SARM, un inhibidor del TNF α , un inhibidor de la IL-1 α , un inhibidor de la miostatina, un betabloqueante y un agente antineoplásico.
- Los anticuerpos divulgados impiden o inhiben (es decir, neutralizan) la actividad del hGDF15. Cuando se administran a un mamífero, los anticuerpos pueden inhibir la pérdida de masa muscular, por ejemplo, la pérdida de masa muscular asociada con una enfermedad subyacente. La enfermedad subyacente puede seleccionarse entre el grupo que consiste en cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, SIDA, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome séptico y tuberculosis. La pérdida de masa muscular puede estar acompañada por una pérdida de masa grasa. Los anticuerpos divulgados también pueden usarse para inhibir la pérdida de peso involuntaria en un mamífero. Los anticuerpos divulgados también pueden usarse para inhibir la pérdida de masa de un órgano. Además, los anticuerpos pueden usarse para el tratamiento de la caquexia y/o de la sarcopenia en un mamífero.
- Puede usarse una proteína de fusión rhGDF15-Fc de inmunoglobulina (Fc-rhGDF 15) según se describe en el presente documento para un método para el establecimiento de un nivel de estado estacionario del GDF15 humano recombinante maduro (rhGDF15) en plasma o suero en un mamífero, que comprende la administración de una proteína de fusión rhGDF15-Fc de inmunoglobulina (Fc-rhGDF15) al mamífero. La Fc-rhGDF15 puede ser un GDF15 humano recombinante maduro de la Fc de ratón (mFc-rhGDF15). El mamífero puede ser un roedor, por ejemplo, un ratón.
- En el presente documento también se describe una Fc-rhGDF15 para su uso en el tratamiento de la obesidad en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una Fc-rhGDF15, por ejemplo, un GDF15 humano recombinante maduro de la Fc humana (hFc-rhGDF15), al mamífero en necesidad del mismo. También se divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de fusión Fc-rhGDF15 y un portador farmacéuticamente aceptable.

Estos y otros aspectos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la consideración de las siguientes figuras, la descripción detallada y las reivindicaciones. Como se usa en el presente documento, "incluyendo" significa sin limitación, y los ejemplos mencionados no son limitantes. Como se usa en el presente documento, "anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11" significa anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11, o variantes humanizadas de los mismos.

Descripción de los dibujos

La invención puede comprenderse más completamente con referencia a los siguientes dibujos.

La **FIG. 1** (técnica anterior) es una representación esquemática de un anticuerpo natural típico.

La **FIG. 2** es una gráfica que representa los resultados de un experimento para medir los niveles séricos de hGDF15 en ratones sin tratamiento previo o en ratones portadores de xenoinjertos de tumores humanos (Chago, RPMI7951, PC3, TOV21G, HT-1080, K-562, LS1034), según se determina mediante un ELISA.

La **FIG. 3** es una representación gráfica que representa los resultados de un experimento para determinar la farmacocinética en plasma (PK) del rhGDF15 escindido administrado mediante una inyección subcutánea (1 mg/g) a ratones ICR-SCID sin tratamiento previo, según se determina mediante un ELISA.

La **FIG. 4** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad caquéctica de la proteína rhGDF15 escindida (■) y el control negativo (PBS; •) para inducir una pérdida de peso corporal en ratones no inmunocompetentes, ICR-SCID. Las flechas indican unas dosis subcutáneas de 1 µg/g de rhGDF15.

Las **FIGS. 5A y 5B** son gráficas que resumen los resultados de un experimento para medir la actividad caquéctica de la mFc-rhGDF15 (una Fc de ratón fusionada con el amino terminal de un GDF15 humano recombinante maduro; ■), rFc-rmGDF15 (una Fc de conejo fusionada con el amino terminal de un GDF15 de ratón recombinante maduro; ▲), y el control negativo (PBS; •) para inducir una pérdida de peso corporal en ratones Balb/C inmunocompetentes (**FIG. 5A**) y en ratones CB17-SCID no inmunocompetentes (**FIG. 5B**). Las flechas indican unas dosis subcutáneas de 1 µg/g de proteína recombinante.

Las **FIGS. 6A-6E** son gráficas que resumen los resultados de un experimento para demostrar la actividad caquéctica de la mFc-rhGDF15 (■) y el control negativo (PBS; •) para inducir una pérdida de peso corporal en ratones ICR-SCID no inmunocompetentes (**FIG. 6A**; las flechas indican unas dosis subcutáneas de 1 µg/g de mFc-rhGDF15); para inducir una pérdida de tejido adiposo o de masa grasa gonadal (**FIG. 6B**); para inducir una pérdida de masa muscular del músculo gastrocnemio (**FIG. 6C**; Masa del gastroc); y para aumentar la expresión del ARNm de los marcadores moleculares de la degradación muscular (mMuRF1 (**FIG. 6D**) y mAtrogina (**FIG. 6E**)).

La **FIG. 7** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad caquéctica de la mFc-rhGDF15 (■) y el control negativo (PBS; •) para inducir una pérdida de peso corporal en ratones Balb/C atímicos no inmunocompetentes. Las flechas indican unas dosis subcutáneas de 1,33 µg/g de mFc-rhGDF15.

La **FIG. 8** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir los niveles séricos de la mFc-rhGDF15 en ratones a los que se les ha administrado la proteína recombinante. La presencia de la mFc-rhGDF15 se determinó mediante una inmunoelectrotransferencia. Se cuantificaron dos bandas positivas correspondientes a la mFc-rhGDF15 y al rhGDF15 (según el tamaño molecular apropiado) mediante Licor. Se calculó el porcentaje de rhGDF15 liberado con respecto a la mFc-rhGDF15.

La **FIG. 9A** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad caquéctica de la mFc-rhGDF15 (0,1 µg/g (■), 0,01 µg/g (Δ)) y el control negativo (0,1 µg/g de mIgG (•)) para inducir una pérdida de peso corporal en ratones ICR-SCID no inmunocompetentes. Las flechas indican la dosis intraperitoneal de la proteína recombinante. La **FIG. 9B** es una gráfica que representa el nivel total del rhGDF15 en el plasma de ratones a los que se les ha administrado la mFc-rhGDF15 (0,1 µg/g (□), 0,01 µg/g (■)) cinco días después de la administración, según se determina mediante un ELISA.

La **FIG. 10** es una alineación de la secuencia que muestra la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina completa de los anticuerpos 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 y 17B11. Las secuencias de aminoácidos de cada anticuerpo están alineadas por parejas, y las CDR₁, CDR₂ y CDR₃, están identificadas en recuadros. Las secuencias fuera de los recuadros representan las secuencias estructurales (FR). El posicionamiento de la alineación (huecos) se basa en la numeración de Kabat, en lugar de en un algoritmo de alineación tal como Clustal. La numeración anterior de las secuencias representa la numeración de Kabat.

La **FIG. 11** es una alineación de la secuencia que muestra las secuencias CDR₁, CDR₂ y CDR₃ para cada una de las secuencias de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina de la **FIG. 10**.

La **FIG. 12** es una alineación de la secuencia que muestra la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina completa de los anticuerpos 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 y 17B11. Las secuencias de aminoácidos de cada anticuerpo están alineadas por parejas, y las CDR₁, CDR₂ y CDR₃, están identificadas en recuadros. Las secuencias fuera de los recuadros representan las secuencias estructurales (FR). El posicionamiento de la alineación (huecos) se basa en la numeración de Kabat, en lugar de en un algoritmo de alineación tal como Clustal. La numeración anterior de las secuencias representa la numeración de Kabat.

La **FIG. 13** es una alineación de la secuencia que muestra las secuencias CDR₁, CDR₂ y CDR₃ para cada una de las secuencias de la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina de la **FIG. 12**.

La **FIG. 14** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 01G06 (■), 03G05 (▲), 04F08 (▼), 06C11 (◇), 14F11 (⊙) y 17B11 (□), y un control de IgG murina (•; mIgG) administrados a 10 mg/kg en un modelo caquéctico de mFc-rhGDF15 en ratones ICR-SCID. La flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 15** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 01G06 (▲), 03G05 (◇), 04F08 (▽), 06C11(□), 08G01 (■), 14F11 (◆) y 17B11 (*), y un control de IgG murina (•; mIgG), administrados a 10 mg/kg en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080 en ratones ICR-SCID. Las flechas indican la inyección intraperitoneal del anticuerpo cada tres días.

Las **FIGS. 16A-16E** son gráficas que resumen los resultados de un experimento para demostrar la actividad anti-caquéctica del anticuerpo anti-GDF15 01G06 (■), administrado a 10 mg/kg, en ratones no inmunocompetentes (ICR-SCID) portadores de un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080. El tratamiento con el anticuerpo 01G06 revertió la pérdida de peso corporal (**FIG. 16A**); indujo un aumento significativo en el consumo de alimentos durante hasta tres días después de la administración (**FIG. 16B**); indujo una ganancia de masa grasa gonadal (**FIG. 16C**); indujo una ganancia de masa muscular del músculo gastrocnemio (**FIG. 16D**); y disminuyó la expresión del ARNm de los marcadores moleculares de degradación del músculo (mMuRF1 y mAtrogina (**FIG. 16E**)) en comparación con el control negativo (IgG murina (•)). En la **FIG. 16A**, la flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

Las **FIGS. 17A-17B** son gráficas que resumen los resultados de un experimento para demostrar la actividad anti-caquéctica del anticuerpo anti-GDF15 01G06 (■), administrado a 2 mg/kg, en ratones no inmunocompetentes (ICR-SCID) portadores de un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080. El tratamiento con el anticuerpo 01G06 revertió la pérdida de peso corporal en comparación con la IgG murina (•) (**FIG. 17A**); e indujo una ganancia de masa en los órganos (hígado, corazón, bazo, riñón) e indujo una ganancia de masa tisular (gonadal y del gastrocnemio) (**FIG. 17B**) en comparación con el control negativo (IgG murina) y la situación inicial (día 1). Las flechas de la **FIG. 17A** indican la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 18** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 01G06 (■), 03G05 (▲), 04F08 (X), 06C11(◆), 08G01(○), 14F11(□) y 17B11 (Δ), y un control de IgG murina (•) administrados a 10 mg/kg en un modelo de xenoinjerto de tumor de leucemia K-562 en ratones no inmunocompetentes (CB17SCRFMF). Las flechas indican la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 19** es una alineación de la secuencia que muestra la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina completa de la región variable quimérica 01G06 indicada como Ch01G06 quimérica; las regiones variables de la cadena pesada 01G06 humanizada indicadas como Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1 y Hu01G06 IGHV1-69 F2; 06C11 quimérica indicada como Ch06C11 quimérica; las regiones variables de la cadena pesada 06C11 humanizada indicadas como HE LM 06C11 IGHV2-70 y Hu06C11 IGHV2-5; quimérica indicada como Ch14F11 quimérica; y las regiones variables de la cadena pesada humanizada indicadas como Sh14F11 IGHV2-5 y Sh14F11 IGHV2-70. Las secuencias de aminoácidos de cada anticuerpo están alineadas por parejas, y las CDR₁, CDR₂ y CDR₃, están identificadas en recuadros. Las secuencias fuera de los recuadros representan las secuencias estructurales (FR). El posicionamiento de la alineación (huecos) se basa en la numeración de Kabat, en lugar de en un algoritmo de alineación tal como Clustal. La numeración anterior de las secuencias representa la numeración de Kabat.

La **FIG. 20** es una alineación de la secuencia que muestra las secuencias CDR₁, CDR₂ y CDR₃ para cada una de las secuencias de la región variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina de la **FIG. 19**.

La **FIG. 21** es una alineación de la secuencia que muestra la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina completa de la región variable quimérica 01G06 indicada como Ch01G06

quimérica; las regiones variables de la cadena ligera 01G06 humanizada indicadas como Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1 y Hu01G06 IGKV1-39 F2; 06C11 quimérica indicada como Ch06C11 quimérica; la región variable de la cadena ligera 06C11 humanizada indicada como Sh06C11 IGKV1-16; quimérica indicada como Ch14F11 quimérica; y la región variable de la cadena ligera 14F11 humanizada indicada como Hu14F11 IGKV1-16. Las secuencias de aminoácidos de cada anticuerpo están alineadas por parejas, y las CDR₁, CDR₂ y CDR₃, están identificadas en recuadros. Las secuencias fuera de los recuadros representan las secuencias estructurales (FR). El posicionamiento de la alineación (huecos) se basa en la numeración de Kabat, en lugar de en un algoritmo de alineación tal como Clustal. La numeración anterior de las secuencias representa la numeración de Kabat.

La **FIG. 22** es una alineación de la secuencia que muestra las secuencias CDR₁, CDR₂ y CDR₃ para cada una de las secuencias de la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina de la **FIG. 21**.

La **FIG. 23** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 01G06 (■), Hu01G06-46 (▲) y Hu01G06-52 (*), y un control de IgG murina (•) administrada a 2 mg/kg en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080 en ratones ICR-SCID. La flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 24** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 06C11 (◆), Hu06C11-27 (□) y Hu06C11-30 (▲), y un control de IgG murina (•) administrada a 2 mg/kg en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080 en ratones ICR-SCID. La flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 25** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 (A), Hu14F11-39 (□) y Hu14F11-47 (◆), y un control de IgG murina (•) administrada a 2 mg/kg en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080 en ratones ICR-SCID. La flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 26** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 Hu01G06 -122 (▼), Hu01G06-127 (□), Hu01G06-135 (◇), Hu01G06-138 (■) y Hu01G06-146 (*), y un control de IgG humana (•) administrada a 2 mg/kg en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080 en ratones ICR-SCID. La flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 27** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 Hu01G06 -122 (▼), Hu01G06-127 (□), Hu01G06-135 (◇), Hu01G06 -138 (■) y Hu01G06 -146 (*), y un control de IgG humana (•) administrada a 2 mg/kg en un modelo caquéctico de mFc-rhGDF15 en ratones ICR- SCID. La flecha indica la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

La **FIG. 28** es una gráfica que resume los resultados de un experimento para medir la actividad inhibidora de la respuesta a la dosis caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 Hu01G06-127 administrados a 20 mg/kg (□), 2 mg/kg (Δ) y 0,2 mg/kg (V); Hu01G06-135 a 20 mg/kg (■), 2 mg/kg (A) y 0,2 mg/kg (▼), y un control de IgG humana a 20 mg/kg (•) en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080 en ratones ICR-SCID. La flecha indica la inyección intravenosa del anticuerpo.

Las **FIGS. 29A-29C** son gráficas que resumen los resultados de un experimento para demostrar la actividad anti-caquéctica de los anticuerpos anti-GDF15 Hu01G06-127 (■), administrados a 10 mg/kg, en ratones no inmunocompetentes (ICR-SCID) portadores de un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080. El tratamiento con el anticuerpo Hu01G06-127 revertió la pérdida de peso corporal (**FIG. 29A**); indujo una ganancia de masa grasa gonadal (**FIG. 29B**); e indujo una ganancia de masa muscular del músculo gastrocnemio (**FIG. 29C**) en comparación con el control negativo (hlgG (*); **FIG. 29A**) similar a los niveles encontrados en los ratones no portadores de tumores (TESTIGO ▲ ()); **FIG. 29A**). Las flechas de la **FIG. 29A** indican la inyección intraperitoneal del anticuerpo.

Descripción detallada

Los anticuerpos anti-GDF 15 divulgados en el presente documento se basan en los sitios de unión al antígeno de determinados anticuerpos monoclonales que se han seleccionado sobre la base de la unión y la neutralización del GDF15 humano (hGDF15). Los anticuerpos contienen secuencias de la CDR de la región variable de la inmunoglobulina que definen un sitio de unión para el hGDF15.

En virtud de la actividad neutralizante de estos anticuerpos, son útiles para el tratamiento de la caquexia y/o de la sarcopenia. Para su uso como agentes terapéuticos, los anticuerpos pueden ser genomanipulados para minimizar o eliminar una respuesta inmunitaria cuando se administran a un paciente humano. A continuación se analizan con más detalle diversas características y efectos de la invención.

Como se usa en el presente documento, "caquexia" significa un síndrome metabólico asociado con una enfermedad subyacente y que se caracteriza por la pérdida involuntaria de masa muscular. La caquexia está acompañada a menudo por una pérdida involuntaria de peso, pérdida de masa grasa, anorexia, inflamación, resistencia a la insulina, astenia, debilidad, pérdida significativa del apetito y/o aumento en la degradación de la proteína muscular.

La caquexia es distinta de la inanición, la pérdida de masa muscular relacionada con la edad, la malabsorción y el hipertiroidismo. Algunas enfermedades subyacentes asociadas con la caquexia incluyen cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, SIDA, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome séptico y tuberculosis.

Como se usa en el presente documento, se entiende que la "sarcopenia" es una afección caracterizada fundamentalmente por la pérdida de masa muscular esquelética y de fuerza muscular. La sarcopenia está asociada frecuentemente con el envejecimiento. Véase, Ruegg y Glass (2011) ANNUAL REV. PHARMACOL. TOXICOL. 51: 373-395. En una estrategia, la sarcopenia puede identificarse en un sujeto si el valor de la masa muscular esquelética de las extremidades de un sujeto dividida por la altura del sujeto en metros es mayor de dos desviaciones típicas por debajo de la media normal de *young*. (Thomas (2007) *supra*; véase también Baumgartner et al. (1999) MECH. AGEING DEV. 147: 755-763).

Como se usa en el presente documento, salvo que se indique de otro modo, "anticuerpo" significa un anticuerpo intacto (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal intacto) o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo, incluyendo un anticuerpo intacto o un fragmento de unión al antígeno que ha sido modificado o genomanipulado, o que es un anticuerpo humano. Algunos ejemplos de anticuerpos que han sido modificados o genomanipulados son anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados y anticuerpos multispecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos). Algunos ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, anticuerpos monocatenarios (por ejemplo, scFv), minicuerpos y diacuerpos.

I. Anticuerpos que se unen al GDF15

Los anticuerpos divulgados en el presente documento comprenden: (a) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3} y (b) una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, en donde la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera definen conjuntamente un único sitio de unión para la unión de la proteína hGDF15.

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende: (a) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3} y (b) una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina, en donde la región variable de la cadena pesada y la región variable de la cadena ligera definen conjuntamente un único sitio de unión para la unión del hGDF15. Una CDR_{H1} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 (01G06, 08G01, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2), SEQ ID NO: 2 (03G05), SEQ ID NO: 3 (04F08), SEQ ID NO: 4 (06C11, Ch06C11 quimérica, HE LM 06C11 IGHV2-70, Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 5 (14F11, Ch14F11 quimérica, Sh14F11 IGHV2-5, Sh14F11 IGHV2-70), y SEQ ID NO: 6 (17B11); una CDR_{H2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 7 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L), SEQ ID NO: 8 (03G05), SEQ ID NO: 9 (04F08, 06C11, Ch06C11 quimérica, Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 10 (08G01), SEQ ID NO: 11 (14F11, Ch14F11 quimérica, Sh14F11 IGHV2-5, Sh14F11 IGHV2-70), SEQ ID NO: 12 (17B11), SEQ ID NO: 13 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L), SEQ ID NO: 236 (Hu01G06 IGHV1-18 F1), SEQ ID NO: 237 (Hu01G06 IGHV1-18 F2), SEQ ID NO: 238 (Hu01G06 IGHV1-69 F1), SEQ ID NO: 239 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y SEQ ID NO: 14 (HE LM 06C11 IGHV2-70); y una CDR_{H3} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 (01G06, 08G01, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2), SEQ ID NO: 16 (03G05), SEQ ID NO: 17 (04F08), SEQ ID NO: 18 (06C11, Ch06C11 quimérica, HE LM 06C11 IGHV2-70, Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 19 (14F11, Ch14F11 quimérica, Sh14F11 IGHV2-5, Sh14F11 IGHV2-70), y SEQ ID NO: 20 (17B11). A lo largo de esta memoria descriptiva, una SEQ ID NO. en particular está seguida entre paréntesis por el anticuerpo que era el origen de esa secuencia. Por ejemplo, "SEQ ID NO: 2 (03G05)" significa que la SEQ ID NO: 2 procede del anticuerpo 03G05.

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2), una CDR_{H2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18,

Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L), y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (01G06, Ch01G06 química, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2).

- [illegible]

una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2**), una CDR_{H2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**), y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2**), una CDR_{H2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 239 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**), y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**), una CDR_{H2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**), y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**).

Preferentemente, las secuencias CDR_{H1}, CDR_{H2} y CDR_{H3} están interpuestas entre las secuencias FR de inmunoglobulinas completamente humanas o humanizadas.

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende (a) una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, y (b) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina, en donde la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina y la región variable de la cadena pesada definen conjuntamente un único sitio de unión para la unión del hGDF15. Una CDR_{L1} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 21 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2**), SEQ ID NO: 22 (**03G05**), SEQ ID NO: 23 (**04F08, 06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16, 14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 24 (**08G01**) y SEQ ID NO: 25 (**17B11**); una CDR_{L2} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 26 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2**), SEQ ID NO: 27 (**03G05**), SEQ ID NO: 28 (**04F08, 06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 29 (**08G01**), SEQ ID NO: 30 (**14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16**), y SEQ ID NO: 31 (**17B11**); y una CDR_{L3} comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 32 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, 08G01, Hu01G06 IGKV1-39 F1**), SEQ ID NO: 244 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**), SEQ ID NO: 33 (**03G05**), SEQ ID NO: 34 (**04F08**), SEQ ID NO: 35 (**06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 36 (**14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16**), y SEQ ID NO: 37 (**17B11**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2**), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2**), y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2**), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (**01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2**), y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 (**03G05**), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 (**03G05**), y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33 (**03G05**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (04F08), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 (04F08), y una CDR_{L3} que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 34 (04F08).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 28 (06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16), y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 (06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (08G01), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29 (08G01), y una CDR_{L3} que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (08G01).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 (14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 30 (14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16), y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36 (14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25 (17B11), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31 (17B11), y una CDR_{L3} que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37 (17B11).

Preferentemente, la CDR_{L1}, las secuencias CDR_{L2} y CDR_{L3} están interpuestas entre secuencias FR de

inmunoglobulinas completamente humanas o humanizadas.

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende: (a) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{H1}-CDR_{H2}-CDR_{H3} y (b) una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la estructura CDR_{L1}-CDR_{L2}-CDR_{L3}, en donde la región variable de la

cadena pesada y la región variable de la cadena ligera definen conjuntamente un único sitio de unión para la unión del hGDF15. La CDR_{H1} es una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 (01G06, 08G01, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2), SEQ ID NO: 2 (03G05), SEQ ID NO: 3 (04F08), SEQ ID NO: 4 (06C11, Ch06C11 quimérica, HE LM 06C11 IGHV2-70, Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 5 (14F11, Ch14F11 quimérica, Sh14F11 IGHV2-5, Sh14F11 IGHV2-70), y SEQ ID NO: 6 (17B11); la CDR_{H2} es una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 7 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L), SEQ ID NO: 8 (03G05), SEQ ID NO: 9 (04F08, 06C11, Ch06C11 quimérica, Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 10 (08G01), SEQ ID NO: 11 (14F11, Ch14F11 quimérica, Sh14F11 IGHV2-5, Sh14F11 IGHV2-70), SEQ ID NO: 12 (17B11), SEQ ID NO: 13 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L), SEQ ID NO: 236 (Hu01G06 IGHV1-18 F1), SEQ ID NO: 237 (Hu01G06 IGHV1-18 F2), SEQ ID NO: 238 (Hu01G06 IGHV1-69 F1), SEQ ID NO: 239 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y SEQ ID NO: 14 (HE LM 06C11 IGHV2-70); y la CDR_{H3} es una

secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 15 (01G06, 08G01, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGHV1-18, Hu01G06 IGHV1-69, Sh01G06 IGHV1-18 M69L, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S, Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q, Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L, Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L, Hu01G06 IGHV1-18 F1, Hu01G06 IGHV1-18 F2, Hu01G06 IGHV1-69 F1, Hu01G06 IGHV1-69 F2), SEQ ID NO: 16 (03G05), SEQ ID NO: 17 (04F08), SEQ ID NO: 18 (06C11, Ch06C11 quimérica, HE LM 06C11 IGHV2-70, Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 19 (14F11, Ch14F11 quimérica, Sh14F11 IGHV2-5, Sh14F11 IGHV2-70), y SEQ ID NO: 20 (17B11). La CDR_{L1} es una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 21 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2), SEQ ID NO: 22 (03G05), SEQ ID NO: 23 (04F08, 06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16, 14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16), SEQ ID NO: 24 (08G01) y SEQ ID NO: 25 (17B11); la CDR_{L2} es una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 26 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, Hu01G06 IGKV1-39 F1, Hu01G06 IGKV1-39 F2), SEQ ID NO: 27 (03G05), SEQ ID NO: 28 (04F08, 06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16), SEQ ID NO: 29 (08G01), SEQ ID NO: 30 (14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16), y SEQ ID NO: 31 (17B11); y la CDR_{L3} es una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 32 (01G06, Ch01G06 quimérica, Hu01G06 IGKV1-39, Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I, Hu01G06 IGKV1-39 V48I, 08G01, Hu01G06 IGKV1-39 F1), SEQ ID NO: 244

(Hu01G06 IGKV1-39 F2), SEQ ID NO: 33 (03G05), SEQ ID NO: 34 (04F08), SEQ ID NO: 35 (06C11, Ch06C11 quimérica, Sh06C11 IGKV1-16), SEQ ID NO: 36 (14F11, Ch14F11 quimérica, Hu14F11 IGKV1-16), y SEQ ID NO: 37 (17B11).

- 5 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 38 (Hu01G06 IGHV1-18 F1), una CDR_{H2} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 236 y SEQ ID NO: 240 (Hu01G06 IGHV1-18 F1), y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (Hu01G06 IGHV1-18 F1); y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F1), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (Hu01G06 IGKV1-39 F1).
- 10
- 15 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 38 (Hu01G06 IGHV1-18 F2), una CDR_{H2} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 237 y SEQ ID NO: 241 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (Hu01G06 IGHV1-18 F2); y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F2), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244 (Hu01G06 IGKV1-39 F2).
- 20
- 25 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 234 (Hu01G06 IGHV1-69 F1), una CDR_{H2} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 238 y SEQ ID NO: 241 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (Hu01G06 IGHV1-69 F1); y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F1), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (Hu01G06 IGKV1-39 F1).
- 30
- 35 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 234 (Hu01G06 IGHV1-69 F2), una CDR_{H2} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 239 y SEQ ID NO: 240 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (Hu01G06 IGHV1-69 F2); y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F1), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F1) y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 (Hu01G06 IGKV1-39 F1).
- 40
- 45 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{H1} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 1 y SEQ ID NO: 234 (Hu01G06 IGHV1-69 F2), una CDR_{H2} que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 239 y SEQ ID NO: 240 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una CDR_{H3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15 (Hu01G06 IGHV1-69 F2); y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una CDR_{L1} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21 (Hu01G06 IGKV1-39 F2), una CDR_{L2} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (Hu01G06 IGKV1-39 F2) y una CDR_{L3} que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244 (Hu01G06 IGKV1-39 F2).
- 50
- 55 Los anticuerpos divulgados en el presente documento comprenden una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina. Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 40 (01G06, Ch01G06 quimérica), SEQ ID NO: 42 (03G05), SEQ ID NO: 44 (04F08), SEQ ID NO: 46 (06C11, Ch06C11 quimérica), SEQ ID NO: 48 (08G01), SEQ ID NO: 50 (14F11, Ch14F11 quimérica), SEQ ID NO: 52 (17B11), SEQ ID NO: 54 (Hu01G06 IGHV1-18), SEQ ID NO: 56 (Hu01G06 IGHV1-69), SEQ ID NO: 58 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L), SEQ ID NO: 60 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S), SEQ ID NO: 62 (Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q), SEQ ID NO: 64 (Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L), SEQ ID NO: 66 (Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L), SEQ ID NO: 246 (Hu01G06 IGHV1-18 F1), SEQ ID NO: 248 (Hu01G06 IGHV1-18 F2), SEQ ID NO: 250 (Hu01G06 IGHV1-69 F1), SEQ ID NO: 252 (Hu01G06 IGHV1-69 F2), SEQ ID NO: 68 (HE LM 06C11 IGHV2-70), SEQ ID NO: 70 (Hu06C11 IGHV2-5), SEQ ID NO: 72 (Sh14F11 IGHV2-5) y SEQ ID NO: 74 (Sh14F11 IGHV2-70); y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina.
- 60
- 65

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 76 (**01G06, Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 78 (**03G05**), SEQ ID NO: 80 (**04F08**), SEQ ID NO: 82 (**06C11, Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 84 (**08G01**), SEQ ID NO: 86 (**14F11, Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 88 (**17B11**), SEQ ID NO: 90 (**Hu01G06 IGKV1-39**), SEQ ID NO: 92 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I o Hu01G06 IGKV1-39 F1**), SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**), SEQ ID NO: 96 (**Sh06C11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 254 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**) y SEQ ID NO: 98 (**Hu14F11 IGKV1-16**), y una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina.

Según se reivindica o se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 40 (**01G06, Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 42 (**03G05**), SEQ ID NO: 44 (**04F08**), SEQ ID NO: 46 (**06C11, Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 48 (**08G01**), SEQ ID NO: 50 (**14F11, Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 52 (**17B11**), SEQ ID NO: 54 (**Hu01G06 IGHV1-18**), SEQ ID NO: 56 (**Hu01G06 IGHV1-69**), SEQ ID NO: 58 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L**), SEQ ID NO: 60 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S**), SEQ ID NO: 62 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q**), SEQ ID NO: 64 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**), SEQ ID NO: 66 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L**), SEQ ID NO: 246 (**Hu01G06 IGHV1-18 F1**), SEQ ID NO: 248 (**Hu01G06 IGHV1-18 F2**), SEQ ID NO: 250 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**), SEQ ID NO: 252 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**), SEQ ID NO: 68 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**), SEQ ID NO: 70 (**Hu06C11 IGHV2-5**), SEQ ID NO: 72 (**Sh14F11 IGHV2-5**) y SEQ ID NO: 74 (**Sh14F11 IGHV2-70**), y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 76 (**01G06, Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 78 (**03G05**), SEQ ID NO: 80 (**04F08**), SEQ ID NO: 82 (**06C11, Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 84 (**08G01**), SEQ ID NO: 86 (**14F11, Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 88 (**17B11**), SEQ ID NO: 90 (**Hu01G06 IGKV1-39**), SEQ ID NO: 92 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I o Hu01G06 IGKV1-39 F1**), SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**), SEQ ID NO: 96 (**Sh06C11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 254 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**) y SEQ ID NO: 98 (**Hu14F11 IGKV1-16**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 (**01G06, Ch01G06 quimérica**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 (**01G06, Ch01G06 quimérica**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 (**03G05**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 (**03G05**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 (**04F08**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 (**04F08**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (**06C11**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (**06C11**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 (**08G01**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84 (**08G01**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50 (**14F11**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 (**14F11**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 (**17B11**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 (**17B11**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (**Hu01G06 IGHV1-18**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 (**Hu01G06 quimérica**).

una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 (**Hu01G06 IGKV1-39**).

- [illegible]

K64Q G44S) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**).

5 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q**), y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**).

10 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**), y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**).

15 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**).

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 (**Hu01G06 IGHV1-18 F1**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (**Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 (**Hu01G06 IGHV1-18 F2**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**).

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (**Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

35 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (**Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

40 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**).

45 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (**Ch06C11 quimérica**).

50 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 (**Hu06C11 IGHV2-5**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82 (**Ch06C11 quimérica**).

55 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (**Ch06C11 quimérica**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (**Sh06C11 IGKV1-16**).

60 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (**Sh06C11 IGKV1-16**).

65 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 (**Hu06C11 IGHV2-5**) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

En ciertas realizaciones, Los anticuerpos divulgados en el presente documento comprenden una cadena pesada de una inmunoglobulina y una cadena ligera de una inmunoglobulina. Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en

5 SEQ ID NO: 100 (**01G06**), SEQ ID NO: 104 (**03G05**), SEQ ID NO: 108 (**04F08**), SEQ ID NO: 112 (**06C11**), SEQ ID NO: 116 (**08G01**), SEQ ID NO: 120 (**14F11**), SEQ ID NO: 124 (**17B11**), SEQ ID NO: 176 (**Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 178 (**Hu01G06 IGHV1-18**), SEQ ID NO: 180 (**Hu01G06 IGHV1-69**), SEQ ID NO: 182 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L**), SEQ ID NO: 184 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S**), SEQ ID NO: 186 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q**), SEQ ID NO: 188 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**), SEQ ID NO: 190 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L**),

10 SEQ ID NO: 256 (**Hu01G06 IGHV1-18 F1**), SEQ ID NO: 258 (**Hu01G06 IGHV1-18 F2**), SEQ ID NO: 260 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**), SEQ ID NO: 262 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**), SEQ ID NO: 192 (**Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 194 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**), SEQ ID NO: 196 (**Hu06C11 IGHV2-5**), SEQ ID NO: 198 (**Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 200 (**Sh14F11 IGHV2-5**) y SEQ ID NO: 202 (**Sh14F11 IGHV2-70**); y una cadena ligera de una inmunoglobulina.

15 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena ligera de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 102 (**01G06**), SEQ ID NO: 106 (**03G05**), SEQ ID NO: 110 (**04F08**), SEQ ID NO: 114 (**06C11**), SEQ ID NO: 118 (**08G01**), SEQ ID NO: 122 (**14F11**), SEQ ID NO: 126 (**17B11**), SEQ ID NO: 204 (**Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 206 (**Hu01G06 IGKV1-39**), SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I o Hu01G06 IGKV1-39 F1**), SEQ ID NO: 210 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**), SEQ ID NO: 264 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**), SEQ ID NO: 212 (**Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 214 (**Sh06C11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 216 (**Ch14F11 quimérica**) y SEQ ID NO: 218 (**Hu14F11 IGKV1-16**) y una cadena pesada de una inmunoglobulina.

25 Según se reivindica o se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende (i) una cadena pesada de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en SEQ ID NO: 100 (**01G06**), SEQ ID NO: 104 (**03G05**), SEQ ID NO: 108 (**04F08**), SEQ ID NO: 112 (**06C11**), SEQ ID NO: 116 (**08G01**), SEQ ID NO: 120 (**14F11**), SEQ ID NO: 124 (**17B11**), SEQ ID NO: 176 (**Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 178 (**Hu01G06 IGHV1-18**), SEQ ID NO: 180 (**Hu01G06 IGHV1-69**), SEQ ID NO: 182 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L**), SEQ ID NO: 184 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S**), SEQ ID NO: 186 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q**), SEQ ID NO: 188 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**), SEQ ID NO: 190 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L**), SEQ ID NO: 256 (**Hu01G06 IGHV1-18 F1**), SEQ ID NO: 258 (**Hu01G06 IGHV1-18 F2**), SEQ ID NO: 260 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**), SEQ ID NO: 262 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**), SEQ ID NO: 192 (**Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 194 (**HELM 06C11 IGHV2-70**), SEQ ID NO: 196 (**Hu06C11 IGHV2-5**), SEQ ID NO: 198 (**Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 200 (**Sh14F11 IGHV2-5**) y SEQ ID NO: 202 (**Sh14F11 IGHV2-70**), y (ii) una cadena ligera de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste

30 en SEQ ID NO: 102 (**01G06**), SEQ ID NO: 106 (**03G05**), SEQ ID NO: 110 (**04F08**), SEQ ID NO: 114 (**06C11**), SEQ ID NO: 118 (**08G01**), SEQ ID NO: 122 (**14F11**), SEQ ID NO: 126 (**17B11**), SEQ ID NO: 204 (**Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 206 (**Hu01G06 IGKV1-39**), SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I o Hu01G06 IGKV1-39 F1**), SEQ ID NO: 210 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**), SEQ ID NO: 264 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**), SEQ ID NO: 212 (**Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 214 (**Sh06C11 IGKV1-16**), SEQ ID NO: 216 (**Ch14F11 quimérica**) y SEQ ID NO: 218 (**Hu14F11 IGKV1-16**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 (**Ch01G06 quimérica**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 (**Ch01G06 quimérica**).

45 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 (**Ch06C11 quimérica**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212 (**Ch06C11 quimérica**).

50 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 (**Ch14F11 quimérica**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 (**Ch14F11 quimérica**).

55 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 (**Hu01G06 IGHV1-18**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (**Hu01G06 IGKV1-39**).

60 En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 (**Hu01G06 IGHV1-69**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (**Hu01G06 IGKV1-39**).

65 Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 210 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 210 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 (**Hu01G06 IGHV1-18 F1**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 258 (**Hu01G06 IGHV1-18 F2**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 260 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (**Hu01G06 IGKV1-39 F1**).

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 194 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 (**Sh06C11 IGKV1-16**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 196 (**Hu06C11 IGHV2-5**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 (**Sh06C11 IGKV1-16**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 (**Sh14F11 IGHV2-5**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 (**Hu14F11 IGKV1-16**).

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202 (**Sh14F11 IGHV2-70**) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 (**Hu14F11 IGKV1-16**).

Como se describe en el presente documento, un anticuerpo aislado que se une al HGDF15 comprende una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica en al menos un 70 %, un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 95 %, 98 % o un 99 % a la región variable completa o a la secuencia FR de SEQ ID NO: 40 (**01G06, Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 42 (**03G05**), SEQ ID NO: 44 (**04F08**), SEQ ID NO: 46 (**06C11, Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 48 (**08G01**), SEQ ID NO: 50 (**14F11, Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 52 (**17B11**), SEQ ID NO: 54 (**Hu01G06 IGHV1-18**), SEQ ID NO: 56 (**Hu01G06 IGHV1-69**), SEQ ID NO: 58 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L**), SEQ ID NO: 60 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S**), SEQ ID NO: 62 (**Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q**), SEQ ID NO: 64 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L**), SEQ ID NO: 66 (**Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L**), SEQ ID NO: 246 (**Hu01G06 IGHV1-18 F1**), SEQ ID NO: 248 (**Hu01G06 IGHV1-18 F2**), SEQ ID NO: 250 (**Hu01G06 IGHV1-69 F1**), SEQ ID NO: 252 (**Hu01G06 IGHV1-69 F2**), SEQ ID NO: 68 (**HE LM 06C11 IGHV2-70**), SEQ ID NO: 70 (**Hu06C11 IGHV2-5**), SEQ ID NO: 72 (**Sh14F11 IGHV2-5**) y SEQ ID NO: 74 (**Sh14F11 IGHV2-70**).

Como se describe en el presente documento, un anticuerpo aislado que se une al HGDF15 comprende una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que es idéntica

en al menos un 70 %, un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 95 %, un 98 % o un 99 % a la región variable completa o a la secuencia FR de SEQ ID NO: 76 (**01G06, Ch01G06 quimérica**), SEQ ID NO: 78 (**03G05**), SEQ ID NO: 80 (**04F08**), SEQ ID NO: 82 (**06C11, Ch06C11 quimérica**), SEQ ID NO: 84 (**08G01**), SEQ ID NO: 86 (**14F11, Ch14F11 quimérica**), SEQ ID NO: 88 (**17B11**), SEQ ID NO: 90 (**Hu01G06 IGKV1-39**), SEQ ID NO: 92 (**Hu01G06 IGKV1-39 S43AV48I o Hu01G06 IGKV1-39 F1**), SEQ ID NO: 94 (**Hu01G06 IGKV1-39 V48I**), SEQ ID NO: 254 (**Hu01G06 IGKV1-39 F2**), SEQ ID NO: 96 (**Sh06C11 IGKV1-16**) y SEQ ID NO: 98 (**Hu14F11 IGKV1-16**).

La identidad de la secuencia puede determinarse de diversas formas que están en la pericia de la persona experta en la materia, por ejemplo, usando programas informáticos disponibles públicamente, tales como los programas informáticos BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Los análisis BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) que usan el algoritmo empleado por los programas blastp, blastn, blastx, tblastn y tblastx (Karlin et al., (1990) PROC. NATL. ACAD. SCI. EE.UU. 87: 2264-2268; Altschul, (1993) J. MOL. EVOL. 36: 290-300; Altschul et al., (1997) NUCLEIC ACIDS RES. 25: 3389-3402), son idóneos para la búsqueda de similitudes entre las secuencias. Para un análisis de los aspectos básicos en la búsqueda de bases de datos de secuencias, véase Altschul et al., (1994) NATURE GENETICS 6: 119-129. Los expertos en la materia pueden determinar los parámetros apropiados para medir la alineación, incluyendo cualquier algoritmo necesario para lograr una alineación máxima a lo largo de la longitud completa de las secuencias que se estén comparando. Los parámetros de búsqueda para histogramas, descripciones, alineaciones, expectativa (es decir, el umbral de significación estadística para la notificación de coincidencias frente a las secuencias de las bases de datos), límite, matriz y filtro están en los parámetros por defecto. La matriz de puntuación por defecto usada por blastp, blastx, tblastn y tblastx es la matriz BLOSUM62 (Henikoff et al., (1992) PROC. NATL. ACAD. SCI. EE.UU. 89: 10915-10919). Pueden ajustarse cuatro parámetros de blastn como sigue: Q = 10 (penalización por creación de hueco); R = 10 (penalización por extensión de hueco); wink = 1 (genera aciertos de palabra en cada posición *wink.sup.th* a lo largo de la consulta); y gapw = 16 (establece el ancho de ventana dentro del cual se generan las alineaciones con huecos). Los ajustes de parámetros equivalentes de Blastp pueden ser Q = 9; R = 2; wink = 1; y gapw = 32. Las búsquedas también pueden realizarse usando el parámetro de opción avanzada del BLAST del NCBI (*National Center for Biotechnology Information*) (por ejemplo: -G, Coste para abrir un hueco [número entero]: por defecto = 5 para nucleótidos / 11 para proteínas; -E, Coste para extender un hueco [número entero]: por defecto = 2 para nucleótidos / 1 para proteínas; -q, Penalización por falta de coincidencia de nucleótidos [número entero]: por defecto = -3; -r, recompensa por coincidencia de nucleótidos [número entero]: por defecto = 1; -e, valor esperado [real]: por defecto = 10; -W, tamaño de palabra [número entero]: por defecto = 11 para nucleótidos / 28 para megablast / 3 para proteínas; -y, condición de parada (X) para las extensiones de blast en bits: por defecto = 20 para blastn / 7 para otros; -X, valor de la condición de parada X para la alineación con huecos (en bits): por defecto = 15 para todos los programas, no aplicable a blastn; y -Z, valor final de la condición de parada X para la alineación con huecos (en bits): 50 para blastn, 25 para otros). También puede usarse ClustalW para la alineación de proteínas por parejas (los parámetros por defecto pueden incluir, por ejemplo, matriz Blosum62 y penalización por apertura de hueco = 10 y penalización por extensión de hueco = 0,1). Una comparación Bestfit entre las secuencias, disponible en la versión del paquete GCG 10.0, usa los parámetros del ADN GAP = 50 (penalización por creación de hueco) y LEN = 3 (penalización por extensión de hueco). Los parámetros equivalentes en las comparaciones entre proteínas son GAP = 8 y LEN = 2.

Como se describe en el presente documento, en el presente documento se contempla que las secuencias de la región variable de la cadena pesada y/o las secuencias de la región variable de la cadena ligera de la inmunoglobulina que se unen conjuntamente al GDF15 humano puedan contener alteraciones de aminoácidos (por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4, 5 o 10 sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos) en las regiones estructurales de las regiones variables de la cadena pesada y/o ligera.

Como se describe en el presente documento, el anticuerpo se une al hGDF15 con una K_D de aproximadamente 300 pM, 250 pM, 200 pM, 190 pM, 180 pM, 170 pM, 160 pM, 150 pM, 140 pM, 130 pM, 120 pM, 110 pM, 100 pM, 90 pM, 80 pM, 70 pM, 60 pM, 50 pM, 40 pM, 30 pM, 20 pM o 10 pM o menor. A menos que se especifique de otro modo, los valores de K_D se determinan mediante métodos de resonancia de plasmón superficial o de interferometría de biocapa en las condiciones descritas en los Ejemplos 8, 14 y 15.

Como se describe en el presente documento, un anticuerpo monoclonal se une al mismo epítipo del hGDF15 (por ejemplo, el hGDF15 maduro o el rhGDF15 escindido) al que se unen uno o más de los anticuerpos divulgados en el presente documento (por ejemplo, los anticuerpos 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11). Como se describe en el presente documento, un anticuerpo monoclonal compite por la unión al hGDF15 con uno o más de los anticuerpos divulgados en el presente documento (por ejemplo, el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11).

Los ensayos de competición para determinar si un anticuerpo se une al mismo epítipo que, o compite por la unión con, un anticuerpo anti-GDF 15 divulgado en el presente documento son conocidos en la técnica. Algunos ejemplos de ensayos de competición incluyen inmunoensayos (por ejemplo, ensayos ELISA, ensayos RIA), análisis por resonancia de plasmón superficial (por ejemplo, usando un instrumento BIAcore™), interferometría de biocapa y citometría de flujo.

Normalmente, un ensayo de competición implica el uso de un antígeno (por ejemplo, una proteína hGDF15 o un

fragmento de la misma) unido a una superficie sólida o expresado en la superficie de una célula, un anticuerpo analítico de unión anti-GDF15 y un anticuerpo de referencia (por ejemplo, el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11). El anticuerpo de referencia está marcado y el anticuerpo analítico no está marcado. La inhibición competitiva se mide determinando la cantidad de anticuerpo de referencia marcado unido a la superficie sólida o a las células en presencia del anticuerpo analítico. Habitualmente, el anticuerpo analítico está presente en exceso (por ejemplo, 1x, 5x, 10x, 20x o 100x). Los anticuerpos identificados mediante el ensayo de competición (es decir, los anticuerpos competidores) incluyen anticuerpos que se unen al mismo epítipo, o a epítopos similares (por ejemplo, solapantes), que el anticuerpo de referencia, y los anticuerpos que se unen a un epítipo adyacente suficientemente próximo al epítipo unido por el anticuerpo de referencia para que se produzca un impedimento estérico.

En un ejemplo de ensayo de competición, Se biotinila un anticuerpo de referencia anti-GDF15 (por ejemplo, un anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11) usando reactivos disponibles comercialmente. El anticuerpo de referencia biotinilado se mezcla con diluciones sucesivas del anticuerpo analítico o del anticuerpo de referencia sin marcar (control de autocompetición), dando como resultado una mezcla de diversas proporciones molares (por ejemplo, 1x, 5x, 10x, 20x o 100x) del anticuerpo analítico (o del anticuerpo de referencia sin marcar) con respecto al anticuerpo de referencia marcado. La mezcla de anticuerpos se añade a una placa de ELISA recubierta con polipéptido hGDF15. Después, la placa se lava y se añade peroxidasa de rábano picante (HRP)-estreptavidina a la placa como reactivo de detección. La cantidad de anticuerpo de referencia marcado unido al antígeno objetivo se detecta tras la adición de un sustrato cromógeno (por ejemplo, TMB (3,3',5,5'-tetrametilbencidina) o ABTS (2,2"-azin-di-(3-etilbenzotiazolin-6-sulfonato)), que se conocen en la técnica. Las lecturas de la densidad óptica (unidades de DO) se miden usando un espectrómetro SpectraMax® M2 (Molecular Devices). Las unidades de DO correspondientes a un porcentaje de inhibición de cero se determinan a partir de los pocillos sin anticuerpo competidor. Las unidades de DO correspondientes a un 100 % de inhibición, es decir, el fondo del ensayo, se determinan a partir de los pocillos sin anticuerpo de referencia marcado ni anticuerpo analítico. El porcentaje de inhibición del anticuerpo de referencia marcado frente al GDF15 por parte del anticuerpo analítico (o el anticuerpo de referencia no marcado) en cada concentración se calcula como sigue: % de inhibición = $(1 - (\text{unidades de DO} - 100 \% \text{ de inhibición}) / (0 \% \text{ de inhibición} - 100 \% \text{ de inhibición})) * 100$. Las personas expertas en la materia apreciarán que el ensayo de competición puede realizarse usando diversos sistemas de detección conocidos en la técnica.

Un ensayo de competición puede realizarse en ambas direcciones para asegurar que la presencia del marcador no interfiere ni inhibe la unión de otro modo. Por ejemplo, en la primera dirección, el anticuerpo de referencia está marcado y el anticuerpo analítico no está marcado, y en la segunda dirección, el anticuerpo analítico está marcado y el anticuerpo de referencia no está marcado.

El anticuerpo analítico compite con el anticuerpo de referencia por la unión específica al antígeno o si un exceso de un anticuerpo (por ejemplo, 1x, 5x, 10x, 20x o 100x) inhibe la unión del otro anticuerpo, por ejemplo, en al menos un 50 %, un 75 %, un 90 %, un 95 % o un 99 %, según se mide en un ensayo de unión competitiva.

Dos anticuerpos se unen al mismo epítipo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos del antígeno que reduce o eliminan la unión de un anticuerpo, reducen o eliminan la unión del otro. Dos anticuerpos se unen a epítopos solapantes si únicamente un subconjunto de las mutaciones de aminoácidos que reducen o eliminan la unión del anticuerpo, reducen o eliminan la unión del otro.

II. Producción de anticuerpos

Los métodos para producir los anticuerpos, tales como los divulgados en el presente documento, son conocidos en la técnica. Por ejemplo, las moléculas de ADN que codifican las regiones variables de la cadena ligera y/o las regiones variables de la cadena pesada pueden ser sintetizadas químicamente usando la información de la secuencia proporcionada en el presente documento. Las moléculas de ADN sintético pueden ser ligadas a otras secuencias de nucleótidos apropiadas, incluyendo, por ejemplo, las secuencias codificantes de la región constante y las secuencias de control de la expresión, para producir construcciones de expresión génica convencionales que codifican los anticuerpos deseados. La producción de construcciones génicas definidas está en la pericia rutinaria de la técnica. Como alternativa, las secuencias proporcionadas en el presente documento pueden ser clonadas fuera de hibridomas mediante técnicas de hibridación convencionales o técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), usando sondas sintéticas de ácidos nucleicos cuyas secuencias se basan en la información de la secuencia proporcionada en el presente documento, o información de la secuencia de la técnica anterior relativa a los genes que codifican las cadenas pesada y ligera de los anticuerpos murinos en células de hibridoma.

Los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos deseados pueden ser incorporados (ligados) en vectores de expresión, que pueden ser introducidos en células hospedadoras a través de técnicas convencionales de transfección o de transformación. Algunos ejemplos de células hospedadoras son células de *E. coli*, células de ovario de hámster chino (CHO), células de riñón embrionario humano 293 (HEK 293), células HeLa, células de riñón de cría de hámster (BHK), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (por ejemplo, Hep G2) y células de mieloma que no producen de otro modo la proteína IgG. Las células hospedadoras

transformadas pueden cultivarse en unas condiciones que permitan que las células hospedadoras expresen los genes que codifican las regiones variables de la cadena ligera y/o pesada de la inmunoglobulina.

Las condiciones específicas de expresión y de purificación variarán dependiendo del sistema de expresión empleado. Por ejemplo, si un gen se va a expresar en *E. coli*, en primer lugar se clona en un vector de expresión posicionando el gen genomanipulado secuencia abajo de un promotor bacteriano adecuado, por ejemplo, Trp o Tac, y una secuencia de señal procariota. La proteína secretada expresada se acumula en cuerpos refringentes o de inclusión, y puede ser recogida después de la disrupción de las células con una prensa francesa o la aplicación de ultrasonidos. Después, los cuerpos refringentes se solubilizan y las proteínas se repliegan y se escinden mediante métodos conocidos en la técnica.

Si el gen genomanipulado va a ser expresado en células hospedadoras eucariotas, por ejemplo, células CHO, en primer lugar se inserta en un vector de expresión que contiene un promotor eucariota adecuado, una señal de secreción, una secuencia de poli A y un codón de terminación. Opcionalmente, el vector o la construcción génica pueden contener potenciadores e intrones. Este vector de expresión contiene opcionalmente secuencias que codifican toda o parte de una región constante, permitiendo que la totalidad, o una parte de, una cadena pesada o ligera sea expresada. La construcción génica puede ser introducida en células hospedadoras eucariotas usando técnicas convencionales. La célula hospedadora expresa fragmentos V_L o V_H , heterodímeros V_L-V_H , polipéptidos de cadena única V_H-V_L o V_L-V_H , cadenas pesadas o ligeras completas de inmunoglobulinas, o porciones de las mismas, cada una de las cuales puede estar unida a una fracción que tiene otra función (por ejemplo, citotoxicidad). En algunas realizaciones, una célula hospedadora es transfectada con un único vector que expresa un polipéptido que expresa la totalidad, o parte de, una cadena pesada (por ejemplo, una región variable de la cadena pesada) o una cadena ligera (por ejemplo, una región variable de la cadena ligera). En algunas realizaciones, una célula hospedadora es transfectada con un único vector que codifica (a) un polipéptido que comprende una región variable de la cadena pesada y un polipéptido que comprende una región variable de la cadena ligera, o (b) una cadena pesada completa de una inmunoglobulina y una cadena ligera completa de una inmunoglobulina. En algunas realizaciones, una célula hospedadora es cotransfectada con más de un vector de expresión (por ejemplo, un vector de expresión que expresa un polipéptido que comprende la totalidad, o parte de, una cadena pesada o una región variable de la cadena pesada, y otro vector de expresión que expresa un polipéptido que comprende la totalidad, o parte de, una cadena ligera o una región variable de la cadena ligera).

Un polipéptido que comprende una región variable de la cadena pesada o una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina puede ser producido cultivando una célula hospedadora transfectada con un vector de expresión que codifica dicha región variable, en unas condiciones que permitan la expresión del polipéptido. Después de la expresión, el polipéptido puede ser recogido y purificado o aislado usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, etiquetas de afinidad tales como la glutatión-S-transferasa (GST) o etiquetas de histidina.

Un anticuerpo monoclonal que se une al hGDF15, o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, puede ser producido cultivando una célula hospedadora transfectada con: (a) un vector de expresión que codifica una cadena pesada completa o parcial de una inmunoglobulina, y un vector de expresión aparte que codifica una cadena ligera completa o parcial de una inmunoglobulina; o (b) un único vector de expresión que codifica ambas cadenas (por ejemplo, la cadena pesada y ligera completa o parcial), en unas condiciones que permitan la expresión de ambas cadenas. El anticuerpo intacto (o el fragmento de unión al antígeno) puede ser recogido y purificado o aislado usando técnicas conocidas en la técnica, por ejemplo, Proteína A, Proteína G, etiquetas de afinidad tales como la glutatión-S-transferasa (GST) o etiquetas de histidina. Está en la pericia habitual de la técnica expresar la cadena pesada y la cadena ligera a partir de un único vector de expresión o a partir de dos vectores de expresión individuales.

III. Modificaciones de los anticuerpos

Los métodos para reducir o eliminar la antigenicidad de los anticuerpos y de los fragmentos de anticuerpos son conocidos en la técnica. Cuando se van a administrar los anticuerpos a un ser humano, los anticuerpos están preferentemente "humanizados" para reducir o eliminar la antigenicidad en seres humanos. Preferentemente, cada anticuerpo humanizado tiene la misma o sustancialmente la misma afinidad por el antígeno que el anticuerpo de ratón no humanizado a partir del cual deriva.

En una estrategia de humanización, se crean proteínas quiméricas en las que se sustituyen las regiones constantes de una inmunoglobulina de ratón por las regiones constantes de una inmunoglobulina humana. Véase, por ejemplo, Morrison et al., 1984, PROC. NAT. ACAD. SCI. 81: 6851-6855, Neuberger et al., 1984, NATURE 312: 604-608; las patentes de EE.UU. nº 6.893.625 (Robinson); 5.500.362 (Robinson); y 4.816.567 (Cabilly).

En una estrategia conocida como injerto de CDR, se injertan las CDR de las regiones variables de la cadena ligera y pesada en las regiones estructurales de otra especie. Por ejemplo, pueden injertarse CDR murinas en FR humanas. En algunas realizaciones, las CDR de las regiones variables de la cadena ligera y pesada de un anticuerpo anti-GDF 15 se injertan en FR humanas o en FR consenso humanas. Para crear FR consenso humanas, se alinean FR de varias secuencias de aminoácidos de cadena pesada o de cadena ligera humana para identificar una secuencia de

aminoácidos consenso. El injerto de CDR se describe en las Patentes de los Estados Unidos n.º 7.022.500 (Queen); 6.982.321 (Winter); 6.180.370 (Queen); 6.054.297 (Carter); 5.693.762 (Queen); 5.859.205 (Adair); 5.693.761 (Queen); 5.565.332 (Hoogenboom); 5.585.089 (Queen); 5.530.101 (Queen); Jones et al. (1986) NATURE 321: 522-525; Riechmann et al. (1988) NATURE 332: 323-327; Verhoeyen et al. (1988) SCIENCE 239: 1534-1536; y Winter (1998) FEBS LETT 430: 92-94.

En una estrategia denominada "SUPERHUMANIZATION™", se eligen secuencias de CDR humanas a partir de genes de la estirpe germinal humana, sobre la base de la similitud estructural de las CDR humanas con aquellas del anticuerpo de ratón que se va a humanizar. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.881.557 (Foote); y Tan et al., 2002, J. IMMUNOL. 169: 1119-1125.

Otros métodos para reducir la inmunogenicidad incluyen "remodelación", "hiperquimerización", y "rebarnizado/rechapado". Véase, por ejemplo, Vaswami et al., 1998, ANNALS OF ALLERGY, ASTHMA, & IMMUNOL. 81: 105; Roguska et al., 1996, PROT. ENGINEER 9: 895-904; y la Patente de los Estados Unidos n.º 6.072.035 (Hardman). En la estrategia de rebarnizado/rechapado, los residuos de aminoácidos accesibles de la superficie del anticuerpo murino son sustituidos por residuos de aminoácidos que se encuentran más frecuentemente en las mismas posiciones en un anticuerpo humano. Este tipo de rebarnizado del anticuerpo se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 5.639.641 (Pedersen).

Otra estrategia para convertir un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para su uso médico en seres humanos se conoce como la tecnología ACTIVMAB™ (Vaccinex, Inc., Rochester, NY), que implica un vector basado en un virus de la variolovacuna para expresar los anticuerpos en células de mamífero. Se dice que se producen unos elevados niveles de diversidad combinatoria de las cadenas pesada y ligera de la IgG. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.706.477 (Zauderer); 6.800.442 (Zauderer); y 6.872.518 (Zauderer).

Otra estrategia para convertir un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para su uso en seres humanos es la tecnología comercializada por KaloBios Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA). Esta tecnología implica el uso de una colección patentada de "aceptores" humanos para producir una colección "orientada al epítipo" para la selección de anticuerpos.

Otra estrategia para modificar un anticuerpo de ratón en una forma adecuada para su uso médico en seres humanos es la tecnología HUMAN ENGINEERING™, que es comercializada por XOMA (US) LLC. Véanse, por ejemplo, la Publicación PCT n.º WO 93/11794 y las Patentes de EE.UU. n.º 5.766.886 (Studnicka); 5.770.196 (Studnicka); 5.821.123 (Studnicka); y 5.869.619 (Studnicka).

Puede usarse cualquier estrategia adecuada, incluyendo cualquiera de las estrategias anteriores, para reducir o eliminar la inmunogenicidad humana de un anticuerpo.

Además, es posible crear anticuerpos completamente humanos en ratones. Los AcMc completamente humanos que carecen de cualquier secuencia no humana pueden ser preparados a partir de ratones transgénicos con inmunoglobulinas humanas mediante las técnicas referenciadas en, por ejemplo, Lonberg et al., NATURE 368: 856-859, 1994; Fishwild et al., NATURE BIOTECHNOLOGY 14: 845-851, 1996; y Mendez et al., NATURE GENETICS 15: 146-156, 1997. Los AcMc completamente humanos también pueden ser preparados y optimizados a partir de colecciones de expresión en fagos mediante las técnicas referenciadas en, por ejemplo, Knappik et al., J. MOL. BIOL. 296: 57-86, 2000; y Krebs et al., J. Immunol. Meth. 254: 67-84 2001).

IV. Usos terapéuticos

Los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden usarse para tratar diversos trastornos, por ejemplo, caquexia y/o sarcopenia. Los anticuerpos divulgados en el presente documento (por ejemplo, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11) pueden usarse para inhibir la pérdida de masa muscular, por ejemplo, la pérdida de masa muscular asociada con una enfermedad subyacente. Algunas enfermedades subyacentes asociadas con la caquexia incluyen, pero no se limitan a, cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, SIDA, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome séptico y tuberculosis. Los anticuerpos divulgados inhiben la pérdida de masa muscular en al menos un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 95 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %.

Una pérdida de masa muscular puede estar acompañada por una pérdida de masa grasa. Los anticuerpos divulgados en el presente documento (por ejemplo, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11) pueden inhibir la pérdida de masa grasa en al menos un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 95 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %.

Los anticuerpos divulgados en el presente documento (por ejemplo, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11) pueden usarse para tratar una o más características que acompañan a la caquexia y/o a la sarcopenia, por ejemplo, la pérdida involuntaria de peso corporal. Los anticuerpos revierten la pérdida involuntaria de peso corporal en al menos un 2 %, un 5 %, un 10 %, un 15 %, un 20 %, un 25 %, un 30 % o un 35 %.

Los anticuerpos divulgados en el presente documento (por ejemplo, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11) pueden usarse para inhibir la pérdida de masa de un órgano, por ejemplo, la pérdida de masa de un órgano asociada con una enfermedad subyacente. Algunas enfermedades subyacentes asociadas con la caquexia incluyen, pero no se limitan a, cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, SIDA, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome séptico y tuberculosis. Los anticuerpos divulgados inhiben la pérdida de masa de un órgano en al menos un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 95 %, un 98 %, un 99 % o un 100 %. La pérdida de masa de un órgano se observa en corazón, hígado, riñón y/o bazo. La pérdida de masa de un órgano puede estar acompañada por una pérdida de masa muscular, una pérdida de masa grasa y/o una pérdida involuntaria de peso.

El anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 puede usarse en terapia. Por ejemplo, el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 puede usarse en terapia para tratar la caquexia y/o la sarcopenia. El uso del anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 para tratar la caquexia y/o la sarcopenia en un mamífero comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo.

La sarcopenia, los trastornos de consunción muscular y las pérdidas significativas de peso muscular pueden producirse en ausencia de caquexia, de una disminución del apetito o de una pérdida de peso corporal. En ciertas realizaciones, por lo tanto, y uno o más de los anticuerpos anti-GDF de la invención (por ejemplo, el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11) puede usarse para tratar a un sujeto que padece, o al que se le ha diagnosticado, sarcopenia, un trastorno de consunción muscular y/o una pérdida significativa de peso muscular, tanto si el sujeto tiene, o se le ha diagnosticado, como si no, caquexia o una disminución del apetito. Dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más anticuerpos de la invención al sujeto en necesidad de los mismos.

Las proteínas de fusión Fc-rhGDF15 divulgadas en el presente documento pueden usarse para tratar la obesidad. Las proteínas de fusión hFc-rhGDF15 divulgadas en el presente documento pueden usarse para inhibir la ganancia de peso o para reducir el peso corporal en al menos un 5 %, un 10 %, un 15 %, un 20 %, un 25 %, un 30 %, un 35 %, un 40 %, un 45 % o un 50 %. El uso de una proteína de fusión hFc-hGDF15 para tratar la obesidad en un mamífero comprende la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de la proteína de fusión.

Como se usa en el presente documento, "tratar", y "tratamiento" significan el tratamiento de una enfermedad en un mamífero, por ejemplo, en un ser humano. Esto incluye: (a) la inhibición de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y (b) el alivio de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la patología.

En general, una cantidad terapéuticamente eficaz de un componente activo (por ejemplo, un anticuerpo o una proteína de fusión), está en el intervalo de entre 0,1 mg/kg y 100 mg/kg, por ejemplo, entre 1 mg/kg y 100 mg/kg, por ejemplo, entre 1 mg/kg y 10 mg/kg, por ejemplo, entre 2,0 mg/kg y 10 mg/kg. La cantidad administrada dependerá de variables tales como el tipo y la magnitud de la enfermedad o la indicación que se va a tratar, el estado de salud general del paciente, la potencia *in vivo* del anticuerpo o de la proteína de fusión, la formulación farmacéutica, la semivida sérica del anticuerpo o de la proteína de fusión, y de la vía de administración. La dosis inicial puede aumentarse más allá del nivel superior con objeto de conseguir rápidamente el nivel sanguíneo o tisular deseado. Como alternativa, la dosis inicial puede ser menor que la óptima, y la dosis puede aumentarse progresivamente durante el transcurso del tratamiento. La dosis en seres humanos puede optimizarse, por ejemplo, en un estudio de aumento de la dosis convencional de Fase I diseñado para que varíe entre 0,5 mg/kg y 20 mg/kg. La frecuencia de la administración puede variar dependiendo de factores tales como la vía de administración, la cantidad de dosis, la semivida sérica del anticuerpo o de la proteína de fusión, y de la enfermedad que se está tratando. Algunos ejemplos de frecuencias de administración son una vez al día, una vez por semana y una vez cada dos semanas. En algunas realizaciones, la administración es una vez cada dos semanas. Una vía de administración preferida es la parenteral, por ejemplo, infusión intravenosa. La formulación de fármacos basados en un anticuerpo monoclonal y de fármacos basados en una proteína de fusión está en la pericia habitual de la técnica. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la proteína de fusión se liofiliza, y después se reconstituye en solución salina tamponada, en el momento de la administración. La cantidad eficaz de un segundo agente activo, por ejemplo, un agente antineoplásico o los otros agentes analizados a continuación, también seguirá los principios analizados más arriba y se elegirá de forma que desencadene el beneficio terapéutico requerido en el paciente.

Para su uso terapéutico, un anticuerpo se combina preferentemente con un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" significa tampones, portadores y excipientes adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. El (los) portador(es) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de las formulaciones y no perjudicial(es) para el receptor. Algunos portadores farmacéuticamente aceptables incluyen tampones, disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y

agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos o las proteínas de fusión, tales como los divulgados en el presente documento, pueden ser presentados en una forma de dosificación unitaria y pueden ser preparados mediante cualquier método adecuado. Una composición farmacéutica debe estar formulada para que sea compatible con su vía de administración prevista. Algunos ejemplos de vías de administración son intravenosa (IV), intradérmica, por inhalación, transdérmica, tópica, transmucosa y rectal. La vía de administración preferida para los anticuerpos monoclonales es la infusión IV. Las formulaciones útiles pueden prepararse mediante métodos conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed. (Mack Publishing Company, 1990). Los componentes de la formulación adecuados para la administración parenteral incluyen un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes, tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como EDTA; tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos; y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Para la administración intravenosa, algunos vehículos adecuados incluyen suero salino fisiológico, agua bacteriostática, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, NJ) o suero salino tamponado con fosfato (PBS). El portador de ser estable a las condiciones de fabricación y conservación, y debe ser preservado frente a los microorganismos. El portador puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), y mezclas adecuadas de los mismos.

Las formulaciones farmacéuticas son preferentemente estériles. La esterilización puede conseguirse, por ejemplo, mediante filtración a través de membranas de filtración estériles. Cuando la composición está liofilizada, puede realizarse una esterilización por filtro antes o después de la liofilización y la reconstitución.

Además de la ruta del GDF15 (es decir, MIC-1/PLAB/PDF/NAG-1), otras citocinas implicadas en la caquexia incluyen la Activina A y la IL-6. Se ha asociado el aumento en los niveles de la activina con la caquexia asociada al cáncer y los tumores gonadales. Véase, por ejemplo, Marino et al. (2013) CYTOKINE & GROWTH FACTOR REV. 24: 477-484. La Activina A es un miembro de la familia del TGF-beta, y es un ligando del receptor de la activina de tipo 2, el ActRIIB. Véase, por ejemplo, Zhou et al. (2010) CELL 142: 531-543. No se ha demostrado que los niveles de la IL-6 en circulación estén relacionados con la pérdida de peso en los pacientes oncológicos, ni tampoco con la reducción en la supervivencia. Véase, por ejemplo, Fearon et al. (2012) CELL METABOLISM 16: 153-166.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones de la presente invención, pueden administrarse uno o más inhibidores de la Activina-A o del receptor de la Activina-A, el ActRIIB, de la IL-6 o del receptor de la IL-6 (el IL-6R) en combinación con (por ejemplo, administrados en el mismo momento que, administrados antes o administrados después), un anticuerpo de la presente invención que inhibe la actividad del DF15. Algunos ejemplos de inhibidores de la Activina-A o del ActRIIB incluyen, por ejemplo, un anticuerpo anti-Activina-A o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-ActRIIB o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un inhibidor de molécula pequeña de la Activina-A, un inhibidor de molécula pequeña del ActRIIB, y un receptor 'señuelo' del ActRIIB, tal como un receptor ActRIIB soluble y una fusión del receptor ActRIIB soluble con una molécula Fc (ActRIIB-Fc). Véase, por ejemplo, Zhou et al. (2010), *supra*. Algunos inhibidores adecuados de la IL-6 o del IL-6R incluyen un anticuerpo anti-IL-6 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-IL-6R o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un inhibidor de molécula pequeña de la IL-6, un inhibidor de molécula pequeña del IL-6R, y un receptor 'señuelo' del IL-6R, tal como un receptor IL-6 soluble y una fusión del receptor IL-6 soluble con una molécula Fc (IL6R-Fc). Véase, por ejemplo, Enomoto et al. (2004) BIOCHEM. AND BIOPHYS. RES. COMM. 323: 1096-1102; Argiles et al. (2011) EUR. J. PHARMACOL. 668: S81-S86; Tuca et al. (2013) ONCOLOGY/HEMATOLOGY 88: 625-636. Algunos inhibidores adecuados de la IL-6 o del IL-6R pueden incluir, por ejemplo, tocilizumab (Actemra®, Hoffmann-LaRoche), un anticuerpo monoclonal anti-IL-6R humanizado aprobado para el tratamiento del artritis reumatoide, y Sarilumab/REGN88 (Regeneron), un anticuerpo anti-IL6R humanizado en desarrollo clínico para el tratamiento del artritis reumatoide; y Selumetinib/ AZD6244 (AstraZeneca), un inhibidor alostérico de la MEK, que se ha demostrado que inhibe la producción de la IL-6. Prado et al. (2012) BRITISH J. CANCER 106: 1583-1586.

El TNF α y la IL-1 son citocinas que se sabe que están implicadas en la mediación de la respuesta proinflamatoria, que también están implicadas en el agotamiento muscular, la anorexia y la caquexia. Un aumento en los niveles del TNF α en circulación parece inhibir la miogénesis. El TNF α , conocido también como "caquectina", estimula la secreción de la interleucina-1 y está implicado en la inducción de la caquexia. La IL-1 es un potente desencadenante de la respuesta inflamatoria en fase aguda, y se ha demostrado que la infusión de IL-1 puede dar lugar a una notable pérdida de peso y pérdida del apetito. Se ha demostrado que la IL-1 contribuye al inicio de la caquexia cancerosa en ratones portadores de un adenocarcinoma murino de colon-26 (Strassmann et al. (1993) J. IMMUNOL. 150: 2341). Véase también, Matis y Billiau (1997) NUTRITION 13: 763-770; Fong et al. (1989) AM. J. PHYSIOL. - REGULATORY, INTEGRATIVE AND COMPARATIVE PHYSIOL., 256: R659-R665. Por lo tanto, los inhibidores del TNF α y los inhibidores de la IL-1 que se usan en el tratamiento de la artritis reumatoide también pueden ser útiles en el tratamiento de la caquexia.

Por consiguiente, en determinadas realizaciones de la presente invención, pueden administrarse uno o más inhibidores del TNF α o de la IL-1 en combinación con (por ejemplo, administrados al mismo tiempo que, administrados antes o administrados después), un anticuerpo de la presente invención que inhibe la actividad del GDF15. Algunos inhibidores adecuados del TNF α o de la IL-1 incluyen un anticuerpo anti-TNF α o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-IL-1 o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un inhibidor de molécula pequeña del TNF α o de la IL-1, y un receptor 'señuelo' del TNF α o de la IL-1, tal como un receptor del TNF α o de la IL-1 soluble y una fusión de la forma soluble del TNF α o de la IL-1 con una molécula Fc. Algunos inhibidores adecuados del TNF α incluyen, por ejemplo, etanercept (Enbrel®, Pfizer/Amgen), infliximab (Remicade®, Janssen Biotech), adalimumab (Humira®, Abbvie), golimumab (Simponi®, Johnson and Johnson/Merck) y certolizumab pegol (Cimzia®, UCB). Algunos inhibidores adecuados de la IL-1 incluyen, por ejemplo, Xilonix®, un anticuerpo que se dirige a la IL-1 α (XBiotech), anikinra (Kinaret®, Amgen), canakinumab (Ilaris®, Novartis) y rilonacept (Arcalyst®, Regeneron). En ciertas realizaciones, el inhibidor del TNF α o el inhibidor de la IL-1, que normalmente se administran sistémicamente para el tratamiento de la artritis reumatoide, pueden ser administrados localmente, y directamente en el sitio del tumor.

La miostatina, conocida también como GDF8, es un miembro de la familia de péptidos del TGF- β que es un regulador negativo de la masa muscular, según demuestra el aumento en la masa muscular en los mamíferos deficientes en miostatina. La miostatina es un ligando del receptor de la activina de tipo 2, el ActRIIB. Por consiguiente, en determinadas realizaciones de la presente invención, pueden administrarse uno o más inhibidores de la miostatina o de su receptor en combinación con (por ejemplo, administrados al mismo tiempo que, administrados antes o administrados después), un anticuerpo de la invención que inhibe la actividad del GDF15. Algunos inhibidores adecuados de la miostatina o del ActRIIB incluyen un anticuerpo anti-miostatina o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-ActRIIB o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un inhibidor de molécula pequeña de la miostatina, un inhibidor de molécula pequeña del ActRIIB, y un receptor 'señuelo' del GDF-8, tal como un ActRIIB soluble y una fusión de la forma soluble del ActRIIB con una molécula Fc. Véase, por ejemplo, Lokireddy et al. (2012) BIOCHEM. J. 446 (1): 23-26. Algunos inhibidores de la miostatina que pueden ser adecuados para la presente invención incluyen REGN1033 (Regeneron); véase Bauerlein et al. (2013) J. CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE: Abstracts of the 7th Cachexia Conference, Kobe/Osaka, Japón, 9-11 de diciembre de 2013, Resumen 4-06; LY2495655 (Lilly), un anticuerpo anti-miostatina humanizado en desarrollo clínico por Eli Lilly; véase también "A PHASE 2 STUDY OF LY2495655 IN PARTICIPANTS WITH PANCREATIC CANCER", disponible en internet en clinicaltrials.gov/ct2/NCT01505530; identificador NML: NCT01505530; ACE-031 (Acceleron Pharma); y stamulumab (Pfizer).

Algunos agentes tales como la grelina o miméticos de la grelina, u otros secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS) que son capaces de activar el receptor de la GHS (GHS-R1a), conocido también como receptor de la grelina, pueden ser útiles para aumentar la ingesta de alimentos y el peso corporal en seres humanos. Véase Guillery et al. (2013) en VITAMINS AND HORMONES vol. 92, cap. 3; y Steinman y DeBoer (2013) VITAMINS AND HORMONES vol. 92, Cap. 8. Algunos miméticos de la de grelina adecuados incluyen anamorelin (Helsinn, Lugano, CH); Véase Temel et al. (2013) J. CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE: Abstracts of the 7th Cachexia Conference, Kobe/Osaka, Japón, 9-11 de diciembre de 2013, Resumen 5-01. Otras moléculas GHS adecuadas pueden ser identificadas, por ejemplo, usando el ensayo de competición de la grelina del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento descrito en las Publicaciones PCT nº WO2011/117254 y WO2012/113103.

Los agonistas del receptor de andrógenos, incluyendo moléculas pequeñas y otros moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) pueden ser útiles en el tratamiento de la caquexia y/o de la sarcopenia. Véase, por ejemplo, Mohler et al. (2009) J. MED. CHEM. 52: 3597-3617; Nagata et al. (2011) BIOORGANIC AND MED. CHEM. LETTERS 21: 1744-1747; y Chen et al. (2005) MOL. INTERV. 5: 173-188. De manera ideal, los SARM deben actuar como agonistas totales, como la testosterona, en tejidos objetivo anabólicos, tales como el músculo y el hueso, pero deben mostrar únicamente unas actividades antagonistas del receptor de andrógenos parciales o puras en el tejido prostático. Véase, por ejemplo, Bovee et al. (2010) J. STEROID BIOCHEM. & MOL. BIOL. 118: 85-92. Los SARM adecuados pueden ser identificados, por ejemplo, mediante el uso de los métodos y los ensayos descritos en Zhang et al. (2006) BIOORG. MED. CHEM. LETT. 16: 5763-5766; y en Zhang et al. (2007) BIOORG. MED. CHEM. LETT. 17: 439-443. Algunos SARM adecuados incluyen, por ejemplo, GTx-024 (enobosarm, Ostarine®, GTx, Inc.), un SARM en desarrollo clínico en fase II de GTx, Inc. Véase también, Dalton et al. (2011) J. CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE 2: 153-161. Otros SARM adecuados incluyen 2-(2,2,2)-trifluoroetil-bencimidazoles (Ng et al. (2007) BIOORG. MED. CHEM. LETT. 17: 1784-1787) y JNJ-26146900 (Allan et al. (2007) J. STEROID BIOCHEM. & MOL. BIOL. 103: 76-83).

Los bloqueantes del receptor β -adrenérgico, o betabloqueantes, se han estudiado por su efecto sobre el peso corporal en sujetos caquéticos, y se han asociado con una reversión parcial de la caquexia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. Véase, por ejemplo, Hryniewicz et al. (2003) J. CARDIAC FAILURE 9: 464-468. El betabloqueante MT-102 (PsiOxus Therapeutics, Ltd.) se ha evaluado en un ensayo clínico en fase 2 para sujetos con caquexia cancerosa. Véase Coats et al. (2011) J. CACHEXIA SARCOPENIA MUSCLE 2: 201-207.

Los ratones con el receptor de la melanocortina inactivado, con un defecto genético en la señalización de la

melanocortina, muestran un fenotipo opuesto al de la caquexia: un aumento del apetito, un aumento en la masa magra corporal y una disminución en el metabolismo. Por lo tanto, el antagonismo de la melanocortina ha surgido como un potencial tratamiento para la caquexia asociada con una enfermedad crónica (DeBoer y Marks (2006) TRENDS IN ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 17: 199-204). Por consiguiente, en determinadas realizaciones de la presente invención, pueden administrarse uno o más inhibidores de un péptido de melanocortina o de un receptor de la melanocortina en combinación (por ejemplo, administrados al mismo tiempo que, administrados antes o administrados después) con un anticuerpo de la invención que inhibe la actividad del GDF15. Algunos inhibidores adecuados de las melanocortinas o de los receptores de la melanocortina incluyen un anticuerpo anti-péptido de melanocortina o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un anticuerpo anti-receptor de la melanocortina o un fragmento de unión al antígeno del mismo, un inhibidor de molécula pequeña de un péptido de melanocortina, un inhibidor de molécula pequeña de un receptor de la melanocortina, y un receptor 'señuelo' de un receptor de la melanocortina, tal como un receptor de la melanocortina soluble y una fusión de un receptor soluble de la melanocortina con una molécula Fc. Algunos inhibidores adecuados del receptor de la melanocortina incluyen, por ejemplo, el péptido antagonista del receptor de la melanocortina relacionado con agouri (AgRP(83-132)), que se ha demostrado que previene los síntomas relacionados con la caquexia en un modelo de ratón de caquexia relacionada con cáncer (Joppa et al. (2007) PEPTIDES 28: 636-642).

Algunos agentes antineoplásicos, especialmente aquellos que pueden causar caquexia y elevar los niveles del GDF15, tales como el cisplatino, pueden usarse en los métodos de la presente invención en combinación con (por ejemplo, administrados al mismo tiempo que, administrados antes o administrados después) un anticuerpo anti-GDF15 de la invención. Muchos pacientes oncológicos están debilitados por los duros tratamientos de radio- y/o quimioterapia, que puede limitar la capacidad del paciente para tolerar dichas terapias, y por lo tanto restringir el régimen de dosificación. Ciertos agentes neoplásicos, tales como fluorouracilo, adriamicina, metotrexato y cisplatino, pueden contribuir a la caquexia, por ejemplo, induciendo complicaciones gastrointestinales graves. Véase, por ejemplo, Inui (2002) CANCER J. FOR CLINICIANS 52: 72-91. Mediante los métodos de la presente invención, en los que se administra a un agente antineoplásico en combinación con un anticuerpo anti-GDF15 de la invención, es posible reducir la incidencia y/o la gravedad de la caquexia, y finalmente aumentar la dosis máxima tolerada adición dicho agente antineoplásico. Por consiguiente, la eficacia del tratamiento con agentes antineoplásicos que pueden causar caquexia puede mejorarse reduciendo la incidencia de la caquexia como un efecto adverso limitante de la dosis, y permitiendo la administración a unas dosis mayores de un agente antineoplásico dado.

Por lo tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-GDF15 de la presente invención en combinación con un agente seleccionado entre el grupo que consiste en: un inhibidor de la Activina-A, un inhibidor del ActRIIB, un inhibidor de la IL-6 o un inhibidor del IL-6R, una grelina, un mimético de la grelina o un agonista del GHS-R1a, un SARM, un inhibidor del TNF α , un inhibidor de la IL-1 α , un inhibidor de la miostatina, un betabloqueante, un inhibidor del péptido de melanocortina, un inhibidor del receptor de la melanocortina y un agente antineoplásico. La presente invención también incluye un uso médico de tratamiento, prevención o minimización de la caquexia y/o de la sarcopenia en un mamífero que comprende la administración al mamífero en necesidad de las mismas de una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-GDF15 de la invención en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de la Activina-A, un inhibidor del ActRIIB, un inhibidor de la IL-6 o un inhibidor del IL-6R, una grelina, un mimético de la grelina o un agonista del GHS-R1a, un SARM, un inhibidor del TNF α , un inhibidor de la IL-1 α , un inhibidor de la miostatina, un betabloqueante, un inhibidor del péptido de melanocortina o un inhibidor del receptor de la melanocortina.

Un uso médico de inhibir la pérdida de masa muscular asociada con una enfermedad subyacente que comprende la administración a un mamífero en necesidad de las mismas de una composición o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-GDF15 de la invención en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de la Activina-A, un inhibidor del ActRIIB, un inhibidor de la IL-6 o un inhibidor del IL-6R, una grelina, un mimético de la grelina o un agonista del GHS-R1a, un SARM, un inhibidor del TNF α , un inhibidor de la IL-1 α , un inhibidor de la miostatina, un betabloqueante, en el presente documento se describe un inhibidor del péptido de melanocortina o un inhibidor del receptor de la melanocortina para prevenir o reducir la pérdida de masa muscular. La enfermedad subyacente puede seleccionarse entre el grupo que consiste en cáncer, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal crónica, EPOC, SIDA, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, síndrome séptico y tuberculosis. Adicionalmente, la pérdida de masa muscular está acompañada por una pérdida de masa grasa.

Un uso médico de inhibir o reducir la pérdida involuntaria de peso en un mamífero que comprende la administración a un mamífero en necesidad de las mismas de una composición farmacéutica o de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-GDF15 de la invención en combinación con una cantidad eficaz de un inhibidor de la Activina-A, un inhibidor del ActRIIB, un inhibidor de la IL-6 o un inhibidor del IL-6R, una grelina, un mimético de la grelina o un agonista del GHS-R1a, un SARM, un inhibidor del TNF α , un inhibidor de la IL-1 α , un inhibidor de la miostatina, un betabloqueante, en el presente documento también se describe un inhibidor del péptido de melanocortina o un inhibidor del receptor de la melanocortina.

Ciertos agentes antineoplásicos, tales como el cisplatino, tienen uno o más efectos adversos indeseables que implican causar o aumentar uno o más síndromes tales como caquexia, sarcopenia, consunción muscular,

consunción ósea o pérdida involuntaria de peso corporal. Por consiguiente, la presente invención se refiere al uso médico para el tratamiento del cáncer, a la vez que previene, minimiza o reduce la aparición, la frecuencia o la gravedad de la caquexia, la sarcopenia o la consunción muscular, la consunción ósea o la pérdida involuntaria de peso corporal en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de la misma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-GDF15 de la presente invención en combinación con uno o más agentes antineoplásicos. La invención se refiere al uso médico para el tratamiento del cáncer, a la vez que previene, minimiza o reduce la aparición, la frecuencia o la gravedad de la caquexia, la sarcopenia o la consunción muscular, la consunción ósea o la pérdida involuntaria de peso corporal en un mamífero, que comprende la administración a un mamífero en necesidad de la misma de una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo anti-GDF15 de la invención en combinación con uno o más agentes antineoplásicos que se sabe que causan o aumentan la aparición, la frecuencia o la gravedad de la caquexia, la sarcopenia o la consunción muscular, la consunción ósea o la pérdida involuntaria de peso corporal en un mamífero.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar el ámbito o el contenido de la invención en modo alguno.

Ejemplo 1: Niveles séricos del GDF15 humano en modelos de xenoinjerto tumoral de ratón

En este ejemplo, se midió la cantidad de hGDF15 en el suero de ratones portadores de diversos tumores xenoinjertados. Se recogió el suero de tres ratones para cada uno de los siguientes modelos de xenoinjerto tumoral: Chago, RPMI7951, PC3, TOV21G, HT-1080, K-562 y LS1034. También se recogió el suero de tres ratones sin tratamiento previo como control. Los niveles séricos del GDF15 humano se determinaron mediante un ELISA (R&D Systems, nº de cat. DY957E). Los ratones portadores de tumores humanos xenoinjertados que inducen caquexia tenían unos niveles séricos del hGDF15 por encima de 2 ng/ml, mientras que los ratones portadores de tumores humanos xenoinjertados que no inducen caquexia tenían unos niveles séricos del hGDF15 por debajo de 1 ng/ml (**FIG. 2**). Los ratones sin tratamiento previo no tenían hGDF15 detectable (control). Estos resultados indican que un nivel sérico de aproximadamente 2 ng/ml de GDF15 es un umbral para la inducción de caquexia en este modelo de ratón. También se observaron unos niveles similares de hGDF15 en plasma cuando se determinaron mediante un ELISA.

Ejemplo 2: Modelo de caquexia en ratón no portador de tumor

Un modelo existente de caquexia en ratón no portador de tumores se basa en la inyección de rhGDF15 maduro en un ratón (Johnen et al. (1997) NAT. MED. 13: 1333-1340). El rhGDF15 maduro se corresponde con los aminoácidos 197 hasta 308 de la proteína hGDF15. El rhGDF15 maduro puede producirse en la levadura *Pichia pastoris* según se describe en Fairlie et al. (2000) GENE 254: 67-76). El rhGDF15 escindido se corresponde con los aminoácidos 197 hasta 308 de la proteína hGDF15 liberada desde una proteína de fusión Fc-rhGDF15. En las **FIGS. 3-4** descritas a continuación, el rhGDF15 escindido se produjo mediante una digestión enzimática de la proteína de fusión mFc-rhGDF15 con Factor Xa, y la posterior purificación, antes de su inyección en ratones.

Para investigar la semivida del rhGDF15 escindido, se recogió plasma de un grupo de tres ratones después de una única dosis del rhGDF15 escindido (1 µg/g) en diferentes puntos temporales (2, 5, 8, 11 y 23 horas). Los niveles plasmáticos del GDF15 humano se determinaron mediante un ELISA (R&D Systems, nº de cat. DY957E). Como se muestra en la **Figura 3**, el rhGDF15 escindido fue rápidamente eliminado del plasma después de la inyección. Once horas después de la inyección, la cantidad del rhGDF15 escindido en el plasma era inferior a 10 ng/ml, y, en 23 horas, el rhGDF15 escindido estaba casi completamente eliminado del plasma.

Se investigó adicionalmente la rápida eliminación del rhGDF15 escindido en ratones no portadores de tumor. Se dividieron aleatoriamente ratones ICR-SCID hembra de ocho semanas de edad en dos grupos de diez ratones cada uno. A los ratones se les administró subcutáneamente en el costado cada ocho horas durante tres días (un total de nueve dosis) uno de los siguientes tratamientos: PBS (control) o rhGDF15 escindido a 1 µg/g. El peso corporal se midió diariamente. Se realizaron análisis estadísticos usando un ANOVA bifactorial.

Como se muestra en la **FIG.4**, el rhGDF15 escindido indujo una pérdida de peso corporal. Después de nueve dosis lo largo de un periodo de tres días, el porcentaje de peso corporal cayó hasta un 88 % el día 4 ($p < 0,001$), pero aproximadamente 24 horas después de la última dosis, los ratones comenzaron a ganar peso. El día 6, el último día del experimento, el porcentaje de peso corporal aumentó hasta un 94,8 por ciento ($p < 0,001$). Estos resultados indican que la pérdida de peso inducida por el rhGDF15 escindido no se sostiene durante largos periodos de tiempo. La actividad observada con el rhGDF15 escindido descrito en el presente documento era similar a la observada con el rhGDF15 maduro en el modelo de ratón existente (Johnen et al., *supra*).

El modelo de ratón no portador de tumor existente para la caquexia se basa en la inyección de grandes cantidades de rhGDF15 maduro administrado en múltiples dosis al día para inducir la pérdida muscular y la pérdida de peso corporal (Johnen et al., *supra*). Resulta que si se usa el rhGDF15 maduro o el rhGDF15 escindido, los ratones la

mantienen la pérdida de peso muscular ni la pérdida de peso corporal durante largos periodos de tiempo o sin un administración continua. Esto limita la utilidad de dichos modelos. Además, las repetidas administraciones requieren la frecuente manipulación de estos ratones, lo que introduce un estrés que puede comprometer la fiabilidad de las mediciones de la pérdida de peso corporal. Por ejemplo, como se muestra en la **FIG. 4**, los ratones tratados con múltiples dosis de PBS mostraron una caída en el peso corporal debido al estrés de las repetidas administraciones y manipulaciones.

Ejemplo 3: Proteínas de fusión GDF15

En vista de las grandes cantidades de rhGDF 15 maduro (o de rhGDF15 escindido) y la intensidad del esfuerzo requerido para inducir modelos de ratón de caquexia no portador de tumor (así como las limitaciones resultantes de estos modelos), investigamos formas alternativas del rhGDF 15 para inducir un fenotipo caquético en ratones. Este Ejemplo describe la construcción en la producción de dos proteínas de fusión que consisten en GDF15 y un fragmento Fc de inmunoglobulina, denominadas mFc-rhGDF15 (Fc de la IgG1 de ratón fusionada con el amino terminal del GDF15 maduro humano) y rFc-rmGDF15 (Fc de la IgG1 de conejo fusionada con el amino terminal del GDF15 maduro de ratón). Las proteínas de fusión GDF15 se diseñaron usando métodos conocidos en la técnica. Las secuencias de ADN de la mFc-rhGDF15 se construyeron a partir de fragmentos usando una PCR de extensión con solapamiento para incluir (en el siguiente orden): un sitio de restricción HindIII en 5', una secuencia consenso Kozak, una secuencia de señal amino terminal, una Fc de la IgG1 de ratón, un sitio de escisión del Factor Xa, un conector polipeptídico (GGGS) (SEQ ID NO: 139), un hGDF15 maduro, un codón de terminación y un sitio de restricción 3' EcoRI. Las secuencias de aminoácidos de la rFc-rmGDF15 se convirtieron en secuencias de ADN con codones optimizados y se sintetizaron para incluir (en el siguiente orden): un sitio de restricción HindIII en 5', una secuencia consenso Kozak, una secuencia de señal amino terminal, la Fc de la IgG1 de conejo, un conector polipeptídico (GGGG) (SEQ ID NO: 265), un GDF15 maduro de ratón, un codón de terminación y un sitio de restricción 3' EcoRI.

Las proteínas de fusión GDF15 se subclonaron en el vector de expresión de mamífero pEE14.4 (Lonza, Basilea, Suiza) a través de los sitios HindIII y EcoRI usando una clonación por PCR In-Fusion™ (Clontech, Mountain View, CA). Las proteínas de fusión GDF15 se expresaron de forma estable en células CHOK1SV usando el GS System™ (Lonza Biologics) con objeto de producir grandes cantidades de proteína purificada. Cada vector de expresión fue linealizado y transfectado en células CHOK1SV. Los clones estables fueron seleccionados en presencia de metionina sulfoximina. Las proteínas secretadas producidas por las líneas celulares CHOK1SV transfectadas de forma estable se purificaron mediante Proteína A y una cromatografía de exclusión por tamaños.

La secuencia de ácidos nucleicos y la secuencia proteica codificada que define la proteína de fusión Fc de la IgG1 de ratón-GDF15 maduro humano (mFc-rhGDF15) se muestran a continuación. La mFc-rhGDF15 contiene la Fc de la IgG1 de ratón desde los aminoácidos 1-222, el sitio de escisión del Factor Xa desde los aminoácidos 223-228, una secuencia conectora artificial desde los aminoácidos 229-233 y el hGDF15 maduro desde los aminoácidos 234-345.

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la proteína de fusión Fc de la IgG1 de ratón - GDF15 maduro humano (mFc-rhGDF15) (SEQ ID NO: 219)

```

1  gggtgtaaac  cctgcacatcg  caccgtgccc  gaggtgtcct  ccgtctttat  cttccctccc
61  aaacccaagg  atgtgctgac  aatcactttg  actccaaaag  tcacatgcgt  agtcgtggac
121  atctcgaaag  acgacccgga  agtgcagttc  tcgtggtttg  ttgatgatgt  agaagtgcac
181  accgctcaaa  cccagccgag  ggaagaacag  tttaacagca  cgtttaggag  tgtgtcgga
241  ctgcccatta  tgcaccagga  ttggcttaat  gggaaggagt  tcaaagtctg  cgtgaatagt
301  gcggcgttcc  cagcccttat  tgaaaagact  atttccaaaa  cgaagggtcg  gcccaaagct
361  ccccaagtat  acacaatccc  tccgccgaaa  gaacaaatgg  caaaagacaa  agtgagtttg
421  acgtgcatga  tcacggactt  tttcccggag  gatatacccg  tcgaatggca  atggaatggg
481  caacctgccc  aaaactacaa  gaatacacia  ccattatagg  ataccgatgg  atcgattttc
541  gtctactcaa  agttgaacgt  acagaagtca  aattggggagg  cagggaatac  gttcacttgc
601  agtggttttg  acgaaggcct  ccataaccac  catacggaaa  agtcactgtc  gcactccccg
661  ggaaaaaatcg  agggcagaat  ggtatggtga  ggagggtcgg  cgcgcaacgg  ggaccactgt
721  ccgctcgggc  ccgggcgttg  ctgccgtctg  cacacggtec  gcgcgtcgct  ggaagacctg
781  ggctgggccc  attgggtgct  gtcgccacgg  gaggtgcaag  tgaccatgtg  catcggcgcg
841  tgcccgagcc  agttccgggc  ggcaaacatg  cagcgcgaga  tcaagacgag  cctgcaccgc
901  ctgaagcccc  acacggtgcc  agcgccctgc  tgcgtgcccc  ccagctacaa  tcccatgggtg
961  ctcatcctaaa  agaccgacac  cggggtgtcg  ctccagacct  atgatgactt  gtttagccaaa
1021 gactgccact  gcata

```

Secuencia de proteínas que define la proteína de fusión Fc de la IgG1 de ratón - GDF15 maduro humano (mFc-rhGDF15) (SEQ ID NO: 220)

```

1 gckpcictvp evssvfifpp kpkdvltitl tpkvtcvvvd iskddpevqf swfvddvevh
61 taqtqpreeq fntstfrsvse lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka
121 pqvytipppk eqmakdkvsl tcmitdffpe ditvewqwnq qpaenykntq pimtdtgsyf
181 vysklinvqks nweagntftc svlheglhnh htekslshsp gkiegrmdgg ggsarngdhc
241 plpggrccrl htvrasledl gwadwvlspr evqvtmciga cpsqfraanm haqiktslhr
301 lkpdtvpapc cvpasynpmv liqktdtgvs lqtyddllak dchci

```

La secuencia de ácidos nucleicos y la secuencia de proteínas codificada que define la proteína de fusión Fc de la IgG1 de conejo-GDF15 maduro de ratón (rFc-rmGDF15) se muestran a continuación. La rFc-rmGDF15 contiene la Fc de la IgG1 de conejo desde los aminoácidos 1-223, una secuencia conectora artificial desde los aminoácidos 224-227 y el GDF15 maduro de ratón desde los aminoácidos 228-342.

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la proteína de fusión Fc de la IgG1 de conejo - GDF15 maduro de ratón (rFc-rmGDF15) (SEQ ID NO: 221)

```

1 tcgaaaccca cttgccctcc tccggagctg ttgggcggac cctcctgtgtt tatctttccc
61 ccgaagccga aagataccct tatgatctca cggacgccg aggtcacttg cgtagtagtg

```

```

121 gatgtgtcgg aggatgaccc cgaagtccag ttcacctggt atatcaataa cgagcaagtg
181 aggacagcga ggccccact tagggagcag cagttcaact ccacaattcg ggtagtcagc
241 actttgcccc tcgctcatga ggactggctc cgcggaaaag agttcaagtg taaggtgcat
301 aacaaggcat tgccagcgcc tattgaaaag acaatctcga aggcgcgagg gcagccgctc
361 gagcccaaag tgtatacgat gggacccccg aggaagaat tgcgctcgcg ctacagtaagc
421 cttacgtgca tgattaacgg tttctaccct agcgacatca gcgtagagtg ggaaaagaat
481 ggaaaggcgg aggataacta caagacgact cccgcggtgc tggattcgga tgggtcgtag
541 tttctgtata gcaaatgtgc agtcccagcc tcagaatggc agaggggtga cgtgttcacg
601 tgctccgtga tgcacgaagc acttcacaat cactacaccc agaaatcaat ctgcgggtcc
661 ccaggcaaag gtggaggagg gtcggctcac gccaccctc gcgattcgtg tccgctgggg
721 cctggtagat gctgtcatct cgagacagtc caggccacgc tggaggacct cgggtgggtca
781 gactgggtcc tgtccccacg acaactgcag ctttcgatgt gcgtggggga atgtccgcac
841 ttgtacagat cggcgaatac ccacgctcag attaaggcac gactccatgg tttgcagcca
901 gataaagtcc ccgcaccttg ctgtgtcccc agctcatata ctctgtcgt actcatgcat
961 cggacagaca gcggcgtgtc gttcacaacg tatgacgacc tcgtagcgag aggatgtcat
1021 tgcgcc

```

Secuencia de proteínas que define la proteína de fusión Fc de la IgG1 de conejo - GDF15 maduro de ratón (rFc-rmGDF15) (SEQ ID NO: 222)

```

1 skptcappel lggpsvfifp pkpkdtlmis rtpevtcvvv dvseddpevq ftwyinneqv
61 rtarpplreq qfnstirvvs tlpiahedwl rgkefkckvh nkalpapiet tiskargqpl
121 epkvytmgpp reelssrsvs ltcmingfyp sdisvewekn gkaednyktt pavldsdgsy
181 flysklsvpt sewqrgdvft csvmhealhn hytqksisrs pgkggggsah ahprdsclpg
241 pgrcchletv qatledlgws dwvlsprqlq lsmcvgecph lyrsanthaq ikarlhlglp
301 dkvpapccvp ssytpvvlmh rtdsgvslqt yddlvargch ca

```

Las siguientes secuencias representan ejemplos de secuencias de proteínas para las proteínas de fusión Fc de la IgG1 humana-GDF15 maduro humano (hFc-rhGDF15). La hFc-rhGDF15 Xa consiste en la Fc de la IgG1 humana desde los aminoácidos 1-227, el sitio de escisión del Factor Xa desde los aminoácidos 228-233, una secuencia conectora artificial desde los aminoácidos 234-238 y el hGDF15 maduro desde los aminoácidos 239-350. La hFc-rhGDF15 consiste en la Fc de la IgG1 humana desde los aminoácidos 1-227, una secuencia conectora artificial desde los aminoácidos 228-232 y el hGDF15 maduro desde los aminoácidos 233-344.

Secuencia de proteínas que define la proteína de fusión Fc de la IgG1 humana - GDF15 maduro humano con un sitio de escisión Xa (hFc-hGDF15 Xa) (SEQ ID NO: 223)

```

1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevknfnyvd
61 gvevhnaktk preeqynsty rvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkappa piektiskak
121 gqprepqvyt lppsreemtk nqvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdksrwqgg nvfscsvmhe alnhhytqks lslspgkieg rmdggggsar
241 ngdhcplpgp rccrlhtvra sledlgwadw vlsprevqvt mcigacpsqf raanmhaqik
301 tslhrlkpdt vpapccvpas ynpmvliqkt dtgvsllqtyd dllakdchci

```

Secuencia de proteínas que define la proteína de fusión Fc de la IgG1 humana - GDF15 maduro humano con thFc-hGDF15) (SEQ ID NO: 224)

1 dkthtcppcp apellggpsv flfppkpkdt lmisrtpevt cvvvdvshed pevkfnwyvd
61 gvevhnaatk preeqynsty rvsvltvlh qdwlngkeyk ckvsnkappa piektiskak

121 gqprepgvyt lppsreemtk ngvsltclvk gfypsdiave wesngqpenn ykttppvlds
181 dgsfflyskl tvdkstrwqgg nvfscsvmhe alnhhytqks lslspgkggg gsarngdhcp
241 lgpgrccrlh tvasledlg wadwvlspre vqvtmcigac psqfraanmh aqiktshrl
301 kpdvtpapcc vpsynpmvl iqktdtgvs1 qtyddllakd chci

5

Ejemplo 4: Modelo de caquexia inducida por Fc-rhGDF15

Este Ejemplo describe la generación de un modelo de caquexia inducida por Fc-GDF15 en ratones. Se dividieron aleatoriamente ratones inmunocompetentes (Balb/C) y no inmunocompetentes (CB17-Scid) en tres grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: PBS (control), mFc-rhGDF15 (como se describe en el Ejemplo 3), o rFc-rmGDF15 (como se describe en el Ejemplo 3) a 1 mg/g. A ratones hembra de ocho semanas de edad se les administró subcutáneamente en el costado durante tres días (Balb/C) o una vez (CB17-Scid). El peso corporal se midió diariamente.

15

Como se muestra en las **FIG. 5A** y **FIG. 5B**, la administración de la mFc-rhGDF15 o de la rFc-rmGDF15 indujo una pérdida de peso corporal en los ratones inmunocompetentes (**FIG. 5A**) y en los no inmunocompetentes (**FIG. 5B**). Estos resultados indican que se consiguió un nivel de estado estacionario del rhGDF15 activo, porque, independientemente de la dosis (una frente a tres dosis), tanto la mFc-rhGDF15 como la rFc-rmGDF15 indujeron una pérdida de peso sostenida en el periodo de tiempo medido (7 días).

20

Las proteínas de fusión, mFc-rhGDF15 y rFc-rmGDF15, se analizaron adicionalmente en razas de ratones inmunocompetentes (C57BL6, Swiss Webster) y no inmunocompetentes (ICR-SCID). En cada raza de ratón analizada, la administración de mFc-rhGDF15 o de rFc-rmGDF15 inducía una caquexia, medida por la pérdida de peso corporal. Se obtenían unos resultados similares independientemente de si la mFc-rhGDF15 se administraba por vía subcutánea o intraperitoneal.

25

También se investigó si la mFc-rhGDF15 inducía una pérdida de peso independientemente de la edad de los ratones tratados con la proteína de fusión. Se dividieron ratones hembra Swiss Webster (inmunocompetentes) de diferentes edades (7, 13 y 25 semanas de edad) en dos grupos de diez, y se trataron con tres dosis al día de mFc-rhGDF15 o de PBS (0,8 µg/g, ratones de 7 semanas de edad; 0,6 µg/g, ratones de 13 semanas de edad; o 0,4 µg/g, ratones de 25 semanas de edad). La pérdida de peso inducida por la mFc-rhGDF15 se observó en las tres poblaciones de edad de ratones. En cada población de edad, los ratones perdían aproximadamente un 10 % de su peso corporal de después del tratamiento con mFc-rhGDF15 medido diez días después del tratamiento.

30

En otro experimento, se investigó la inducción de caquexia de la mFc-rhGDF15 midiendo la pérdida de peso corporal, la pérdida de masa muscular, la pérdida de masa grasa y los niveles de expresión de dos marcadores moleculares indicativos de degradación muscular (es decir, mMuRF1 y mAtrogina). La MuRF1 y la Atrogina son ligasas de E3-ubiquitina que están reguladas por aumento en múltiples modelos de atrofia muscular y de caquexia (Glass, D. (2010) CURR. OPIN. CLIN. NUTR. MET. CARE 13: 225-229).

35

Se dividieron aleatoriamente ratones ICR-SCID hembra de ocho semanas de edad en diez grupos de diez ratones cada uno. A cinco grupos (de diez de ratones cada uno) se les administró subcutáneamente en el costado PBS (control) y a cinco grupos (de diez de ratones cada uno) les administró subcutáneamente en el costado mFc-rhGDF15 a 1,6 µg/g el día uno. El peso corporal se midió diariamente durante hasta 17 días. Se sacrificó un grupo de control y un grupo de tratamiento en diferentes puntos temporales (0, 1, 3, 7 y 16 días después de la administración). Se extrajo quirúrgicamente la grasa gonadal y los músculos gastrocnemios de cada grupo de ratones en el momento de sacrificio indicado, y se pesaron. Los tejidos se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido y se aisló el ARN a partir de las muestras de los músculos gastrocnemios. Se midieron los niveles de ARNm de mMuRF1 y de mAtrogina mediante una qRT-PCR en las muestras correspondientes a los grupos recogidas después de 1, 7 y 16 días después de la administración. Se realizaron análisis estadísticos usando un ANOVA bifactorial.

40

Como se muestra en la **FIG. 6A**, la mFc-rhGDF15 indujo una pérdida de peso corporal en los ratones ICR-SCID. El porcentaje de peso corporal era del 79,4 por ciento cuando se midió después de 16 días después de una dosis de mFc-rhGDF15 ($p < 0,001$). La mFc-rhGDF15 también indujo una pérdida de grasa (tejido adiposo), como se observó por la pérdida de grasa gonadal (**FIG. 6B**; $p < 0,01$ el día 7 y $p < 0,001$ el día 16) y pérdida de músculo, como se observó por la pérdida del músculo gastrocnemio (**FIG. 6C**; $p < 0,05$ los días 1 y 3, y $p < 0,0001$ los días 7 y 16). La

55

administración de la mFc-rhGDF15 también elevó la expresión génica de dos enzimas asociadas con la degradación muscular y la caquexia, la mMuRF1 (**FIG. 6D**; $6 < 0,001$ los días 1, 7 y 16) y la mAtrogina (**FIG. 6E**; $p < 0,001$ los días 1 y 7, y $p < 0,01$ el día 16).

5 Estos resultados indicaban que la mFc-rhGDF15 induce caquexia en ratones.

Ejemplo 5: La mFc-rhGDF15 induce caquexia con una semivida sérica más larga del GDF15

10 En este Ejemplo, se midieron los niveles séricos de la hGDF15 después de la administración de la mFc-rhGDF15, para determinar la semivida de la rhGDF15 en este modelo. Se dividieron aleatoriamente ratones Balb/C atímicos hembra de ocho semanas de edad en dos grupos de doce ratones cada uno. A los ratones se les administró subcutáneamente en el costado cada doce horas durante tres días (un total de seis dosis) uno de los siguientes tratamientos: PBS (control) o mFc-rhGDF15 a 1,33 µg/g. El peso corporal se midió diariamente. Como se muestra en la **Figura 7**, la mFc-rhGDF15 indujo una pérdida de peso corporal sostenida durante al menos una semana después de la inyección inicial.

15 En este experimento, se midieron los niveles séricos de hGDF15 0,2, 5 y 8 días después de la última dosis de mFc-rhGDF15. Los ratones se sacrificaron en el momento indicado y se recogieron los sueros. Los niveles séricos del GDF15 humano se determinaron mediante un ELISA (R&D Systems, nº de cat. DY957E). La **Tabla 1** proporciona los niveles séricos (µg/ml) para cada ratón del estudio.

Tabla 1

Días después de la última dosis	N.º de ratón	Tratamiento		GDF15 sérico (µg/ml); ELISA
		Agente	µg/g	
0,2	1	mFc-rhGDF15	1,33	10,02
0,2	2	mFc-rhGDF15	1,33	9,54
0,2	3	mFc-rhGDF15	1,33	9,36
5	4	mFc-rhGDF15	1,33	8,24
5	5	mFc-rhGDF15	1,33	8,01
5	6	mFc-rhGDF15	1,33	6,59
8	7	mFc-rhGDF15	1,33	5,60
8	8	mFc-rhGDF15	1,33	5,52
8	9	mFc-rhGDF15	1,33	5,57

25 Los resultados de la **Tabla 1** revelan que hay presentes unos fuertes niveles séricos sostenidos de hGDF15 al menos ocho días después de la última dosis de mFc-rhGDF15.

También se analizaron las muestras séricas del día 0,2 y del día 5 después de la última dosis mediante una inmunoelectrotransferencia (gel reductor; membrana con anticuerpo contra el hGDF15 (R&D Systems, nº de cat. AF957)) y se cuantificó mediante Licor para determinar la estabilidad de la mFc-rhGDF15 en el suero. Inesperadamente, se observaron dos bandas. La banda superior era de aproximadamente 40 kDa y parecía ser la mFc-rhGDF15. La banda inferior era de aproximadamente 15 kDa y parecía ser el rhGDF15 maduro escindido. Esto indicaba que el rhGDF15 maduro era liberado de la mFc-rhGDF15 en el suero. La cuantificación de las dos bandas demostró que aproximadamente el 90 % del rhGDF15 presente en el suero estaba en forma de mFc-rhGDF15, estando aproximadamente un 10 % del rhGDF15 total del suero presente como la forma madura escindida (**FIG. 8**). La cuantificación mostró una ligera disminución en la mFc-rhGDF15 en las muestras séricas recogidas cinco días después de la última dosis, pero, sorprendentemente, en el suero permanecía un nivel constante del rhGDF15 maduro. La proporción entre el rhGDF15 maduro y la mFc-rhGDF15 aumentó ligeramente con el tiempo, como resultado de una disminución en mFc-rhGDF15 en el suero. Se observaron unos resultados similares cuando se inyectó la rFc-rmGDF15 en ratones.

40 Los resultados presentados en las **FIGS. 7-8** y en la **Tabla 1** eran inesperados. La expectativa era que muy poco, si lo hubiera, rhGDF15 maduro sería escindido (liberado) de la mFc-rhGDF15 el día 0,2, y que cualquier rhGDF15 escindido sería rápidamente eliminado del suero, como se había observado previamente. Por ejemplo, en la **FIG. 4**, se requirió una serie de nueve dosis a 1 µg/g por dosis (para un total de 9 µg/g) de rhGDF15 escindido para inducir una pérdida de peso corporal significativa en los ratones. Estos ratones ganaron peso, casi inmediatamente cuando se cesó la administración. Por el contrario, una única dosis de mFc-rhGDF15 a 0,1 mg/g era suficiente para inducir una pérdida de peso corporal significativa durante al menos ocho días (**FIG. 9A**; a diez ratones ICR-SCID se les

administraron intraperitonealmente 0,1 µg/g el día 1). Los datos de la **Tabla 1** revelaron que los niveles séricos del rhGDF15 eran estables durante al menos ocho días, cuando se administraba el rhGDF15 en forma de una proteína de fusión mFc-rhGDF15.

Para determinar la fuente de actividad que da como resultado una pérdida de peso corporal sostenida, cualquier investigamos si la actividad observada del rhGDF15 era atribuible a la proteína de fusión mFc-rhGDF15, a la forma madura liberada del rhGDF 15, o a ambos. Como se muestra en la FIG. 9A, una dosis baja de la mFc-rhGDF15 (0,1 µg/g) dio como resultado una pérdida de peso corporal que continuó durante al menos ocho días. Una dosis menor de la mFc-rhGDF15 (0,01 µg/g) también indujo una pérdida de peso corporal, pero el efecto no se sostuvo más de 3 días después de la administración.

En este experimento, se recogió el plasma de tres ratones, a cada uno de los cuales se les habían administrado 0,1 µg/g o 0,01 µg/g, 5 días después de la administración. El rhGDF15 total se midió mediante un ELISA como se describe más arriba. Los niveles plasmáticos totales de rhGDF15 en los ratones a los que se les administraron 0,1 µg/g estaban por encima de 70 ng/ml, lo que es coherente con la observación de que estos ratones tenían una pérdida de peso significativa (FIG. 9B). Los niveles plasmáticos totales de rhGDF15 en ratones a los que se les administraron 0,01 µg/g eran de aproximadamente de 3,3 ng/ml, pero se observó que estos ratones estaban ganando peso (FIG. 9A y FIG. 9B). Como se describe en la FIG. 2, el umbral del hGDF15 para la inducción de caquexia en ratones portadores de tumores es de aproximadamente 2 ng/ml. Por lo tanto, si ambas formas del rhGDF15 eran activas (es decir, la mFc-rhGDF15 y el rhGDF15 maduro liberado), entonces estos ratones deberían estar perdiendo peso, no ganando peso (es decir, 3,3 ng/ml de rhGDF 15 total está por encima del umbral de aproximadamente 2 ng/ml de hGDF15).

Para determinar qué forma era la forma activa (es decir, la mFc-rhGDF15 o el rhGDF15 maduro liberado), consideramos los datos de la FIG. 8 que demostraban que aproximadamente un 90 % del rhGDF15 sérico total estaba en forma de la mFc-rhGDF15 y el 10 % restante era la forma madura liberada. Sobre la base de esta extrapolación, aproximadamente 3,0 ng/ml del rhGDF 15 plasmático estaba en la forma mFc-rhGDF15 (es decir, el 90 % de 3,3 ng/ml). Una vez más, si la mFc-rhGDF15 era activa, estos ratones deberían estar perdiendo peso, no ganando peso, porque 3,3 ng/ml de la mFc-rhGDF15 está por encima del umbral de aproximadamente 2 ng/ml de hGDF15. Los ratones a los que se les administraron 0,1 µg/g de mFc-rhGDF15 sirvieron como control interno, debido a que estos ratones tenían una pérdida de peso corporal sostenida indicativa de que al menos una de las dos formas debía ser activa. Un cálculo del 10 % de 70 ng/ml de rhGDF 15 total en estos ratones es de 7 ng/ml de rhGDF15 maduro liberado. Esta cantidad es coherente con la inducción de la pérdida de peso corporal observada y con el umbral observado en la FIG. 2. Por lo tanto, los datos indican que la mFc-rhGDF15 no es una forma activa de la proteína, y únicamente el rhGDF 15 maduro es activo. Estos resultados fueron inesperados, debido a que: (a) no había ninguna razón para predecir que la proteína de fusión Fc (mFc-rhGDF15) sería inactiva; y (b) no había ninguna razón para predecir que la proteína de fusión Fc liberaría el rhGDF15 maduro a la velocidad observada.

Estos resultados indican que la mFc-rhGDF15 sostiene un fenotipo caquético al liberar lentamente el rhGDF15 maduro en el suero. Estos resultados indican además que puede conseguirse un nivel de estado estacionario del rhGDF 15 maduro en el plasma o en el suero en un ratón no portador de tumor mediante la administración de la mFc-rhGDF15 al ratón. Por lo tanto, la administración de la mFc-rhGDF15 a ratones no portadores de tumor es particularmente útil como modelo de ratón de la caquexia con una robusta y sostenida pérdida de masa muscular, pérdida de masa grasa y pérdida de peso corporal (véanse las FIGS. 6A-C).

Ejemplo 6: Anticuerpos anti-GDF15

Este Ejemplo describe la producción de anticuerpos monoclonales anti-GDF15. Las inmunizaciones, las fusiones y los cribados primarios se realizaron usando métodos convencionales siguiendo el protocolo de sitios múltiples de inmunización repetitiva (RIMMS). Se inmunizaron cinco ratones AJ y cinco ratones Balb/c con GDF15 humano recombinante marcado con 6XHis (SEQ ID NO: 266) (His-rhGDF15) (R&D Systems, Inc., Mineápolis, MN). Se eligieron dos ratones Balb/c con unos sueros que muestran la actividad anti-GDF15 más alta mediante un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA) para la fusión posterior. Se recolectaron los bazos y los nódulos linfáticos de los ratones apropiados. Se recolectaron los linfocitos B y se fusionaron con una línea de mieloma. Los productos de la fusión se diluyeron sucesivamente en cuarenta placas de 96 pocillos hasta casi clonalidad. Se eligieron dos ratones AJ con unos sueros que muestran la actividad anti-GDF15 más alta mediante un ELISA para la fusión posterior. Se recolectaron los bazos y los nódulos linfáticos de los ratones apropiados. Se recolectaron los linfocitos B y se fusionaron con una línea de mieloma. Los productos de la fusión se diluyeron sucesivamente en cuarenta placas de 96 pocillos hasta casi clonalidad.

Se cribaron aproximadamente 3.840 sobrenadantes de las fusiones celulares mediante un ELISA para analizar la unión al rhGDF15. Adicionalmente, se caracterizaron *in vitro* un total de 172 sobrenadantes que contienen los anticuerpos contra el GDF15. Se seleccionó un conjunto de hibridomas, se subclonó y se expandió. Los anticuerpos se expresaron y posteriormente se purificaron mediante una cromatografía de afinidad en una resina de Proteína G, en las condiciones habituales.

Ejemplo 7: Análisis de la secuencia del anticuerpo

Se determinó el isotipo de la cadena ligera y el isotipo de la cadena pesada de cada anticuerpo monoclonal del Ejemplo 6 usando el IsoStrip™ Mouse Monoclonal Antibody Isotyping Kit según las instrucciones del vendedor del kit (Roche Applied Science, Indianápolis, IN). Se averiguó que todo los anticuerpos tenían una cadena ligera kappa y una cadena pesada IgG1 o IgG2b.

Las regiones variables de la cadena pesada y ligera de los anticuerpos monoclonales de ratón se secuenciaron usando una 5' RACE (amplificación rápida de los extremos del ADNc). El ARN total se extrajo de cada línea celular de hibridoma monoclonal usando el kit RNeasy® Miniprep según las instrucciones del vendedor del kit (Qiagen, Valencia, CA). Se generó una primera hebra completa de ADNc que contiene los extremos 5' usando el SMARTer™ RACE cDNA Amplification Kit (Clontech, Mountain View, CA) según las instrucciones del vendedor del kit para la 5' RACE.

Las regiones variables de la cadena ligera (kappa) y pesada (IgG1 o IgG2b) se amplificaron mediante una PCR usando el KOD Hot Start Polymerase (EMD Chemicals, Gibbstown, NJ) según las instrucciones del vendedor del kit. Para la amplificación de los extremos 5' del ADNc junto con el SMARTer™ RACE cDNA Amplification Kit, se usó el cebador Universal Primer Mix A (Clontech), una mezcla de: 5' CTAATACGACTCACTATAGGGCAAGCAGTGGTATCAACGCAGAGT 3' (SEQ ID NO: 233) y 5' CTAATACGACTCACTATAGGGC 3' (SEQ ID NO: 225), como cebador en 5'. Las regiones variables de la cadena pesada se amplificaron usando los anteriores cebadores en 5' y un cebador en 3' específico para la región constante IgG1, 5' TATGCAAGGCTTACAACCACA 3' (SEQ ID NO: 226), o un cebador en 3' específico para la región constante IgG2b, 5' AGGACAGGGGTTGATTGTTGA 3' (SEQ ID NO: 227). Las regiones variables de la cadena kappa se amplificaron en primer lugar con los anteriores cebadores en 5' y un cebador en 3' específico para la región constante de la kappa, 5' CTCATTCCTGTTGAAGCTCTTGACAAT 3' (SEQ ID NO: 228). Las cadenas ligeras se sometieron a una segunda ronda anidada de PCR usando el cebador Nested Universal Primer A (Clontech) 5', 5' AAGCAGTGGTATCAACGCAGAGT 3' (SEQ ID NO: 229) y un cebador anidado en 3' específico para la región constante de la kappa, 5' CGACTGAGGCACCTCCAGATGTT 3' (SEQ ID NO: 230). Los productos individuales de la PCR se purificaron usando el kit Qiaquick® PCR Purification o se aislaron mediante una electroforesis en gel de agarosa y se purificaron usando el kit Qiaquick® Gel Purification según las instrucciones del vendedor del kit (Qiagen). Los productos de la PCR se clonaron posteriormente en el que plásmido pCR®4Blunt usando el Zero Blunt® TOPO® PCR Cloning según las instrucciones del vendedor del kit (Invitrogen) y se transformaron en bacterias DH5-α (Invitrogen) a través de las técnicas habituales de biología molecular. El ADN de plásmido aislado a partir de los clones bacterianos transformados se secuenciaron usando los cebadores M13 directo (5' GTAAACGACGGCCAGT 3') (SEQ ID NO: 231) y M13 inverso (5' CAGGAAACAGCTATGACC 3') (SEQ ID NO: 232) de Beckman Genomics (Danvers, MA), usando los métodos de secuenciación habituales de ADN didesoxi para identificar la secuencia de las secuencias de la región variable. Las secuencias se analizaron usando el programa informático Vector NTI (Invitrogen) y el servidor de internet IMG/V-Quest (imgt.cines.fr) para identificar y confirmar las secuencias de la región variable.

Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican y las secuencias de proteínas que definen las regiones variables de los anticuerpos monoclonales murinos se muestran a continuación (las secuencias del péptido de señal amino terminal no se muestran). Las secuencias de las CDR (definición de Kabat) están indicadas en negrita y subrayadas en las secuencias de aminoácidos.

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 01G06 (SEQ ID NO: 39)

```

1 gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata
61 ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc
121 catggaaaga gccttgagtg gatttgacaa attaatccta acaatgggtg tattttcttc
181 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccaa tacagccttc
241 atggagggtcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca
301 attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca

```

Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 01G06 (SEQ ID NO: 40)

```

1 evllqsgspe lvkpgasvki pckasgytft dynmddwvkqs hgkslewigg inpnnggiff
61 nqkfkkatl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw ggqtsvtvss

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 01G06 (SEQ ID NO: 75)

1 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc
61 atcacatgtc gaacaagtga gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag
121 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca
181 aggttcagtg gcagtgatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct
241 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta gtccttacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaataaa a

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 01G06 (SEQ ID NO: 76)

5

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtgq yslkinslqp edfsgsyycqh fwsspytfgg gtkleik

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 03G05 (SEQ ID NO: 41)

10

1 caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg
61 tcttgcaagg cttctggcta cacttcacc agctactgga ttcactgggt gaaccagagg
121 cctggacaag gccttgagtg gattggagac attaatccta gcaacggccg tagtaagtat
181 aatgagaagt tcaagaacaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac
241 atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagaggtt
301 ctggatgggtg ctatggacta ctggggctcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca

Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 03G05 (SEQ ID NO: 42)

15

1 qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywihwvnqr pgqglewigd inpsngrsky
61 nekfknkatm tadcstntay mqlssltsed savyycarev ldgamdywgq gtsvtvss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 03G05 (SEQ ID NO: 77)

20

1 gacattgtgt tgaccaatc tccagcttct ttggtgtgt ctctagggca gagggccacc
61 atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactgggtc
121 caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggctcc
181 ggggtccctg ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat
241 cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat tctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg
301 acgttcggtg gaggtccaa gctggaaatc aaa

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 03G05 (SEQ ID NO: 78)

25

1 divltqspas lavslgqrat iscrasesvd nygisfmnwf qqkpgqppkl liyaasnqgs
61 gvparfsgsg sgtdfslnih pmeeddtamy fcqqskevpw tfgggsklei k

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 04F08 (SEQ ID NO: 43)

30

1 caggttactc tgaaagagtc tggcctggg atattgcagc cctccagac cctcagtctg
61 acttggtctt tctctgggtt ttcactgagc acttatggta tgggtgtgac ctggattcgt
121 cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc
181 tataaccat cctgaagag cggctcaca atctccaagg atacctccaa caaccaggtg
241 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcaaacg
301 gggatatagta acttgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt cctctgca

Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 04F08 (SEQ ID NO: 44)

ES 2 791 183 T3

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsls tygmgvtwir qpsgkglewl ahiywdddkr
61 ynpslksrlt iskdtsnnqv flkitsvdta dtatyycagt gysnlfaywg qgtlvtvsa

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 04F08 (SEQ ID NO: 79)

5

1 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc
61 gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctggtatca acagaaatta
121 ggacaatctc ctaaaacact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccttgat
181 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct
241 gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atccgtacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaataaa a

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 04F08 (SEQ ID NO: 80)

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvg tnvawyqqkl qqspkqliys asyrysgvvpd
61 rftgsgsgtd ftiltlnvqs edlaeyfcgg ynsypytfgg gtleik

10

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 06C11 (SEQ ID NO: 45)

1 caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg
61 acttggtctt tctctgggtt ttcactgaac acttatggta tgggtgtgag ctggattcgt
121 cagccttcag gaaagggctc ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc
181 tataacccat cctgaagag ccggctcaca atctccaagg atgcctcaa caaccgggtc
241 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgtcaaaga
301 ggttatgatg attactgggg ttactggggc caagggactc tggtcactat ctctgca

15

Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 06C11 (SEQ ID NO: 46)

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsln tygmgvswir qpsgkglewl ahiywdddkr
61 ynpslksrlt iskdasnrv flkitsvdta dtatyycagr gyddywgywg qgtlvtisa

20

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 06C11 (SEQ ID NO: 81)

1 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc
61 gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctggttca acagaaacca
121 ggtcaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccttgat
181 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcaa tgtgcagtct
241 gaagacctgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacaact atcctctcac gttcgggtgt
301 gggaccaagc tggagctgaa a

25

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 06C11 (SEQ ID NO: 82)

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvg tnvawfqqkp qqspkaliys asyrysgvvpd
61 rftgsgsgtd ftiltlnvqs edlaeyfcgg ynnypltfga gtleik

30

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 08G01 (SEQ ID NO: 47)

1 gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag gtgggtgaagc ctggggcttc agtgaagata
61 ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc
121 catggaaaga gccttgagtg gattggagag attaatccta acaatgggtg tactttctac
181 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac
241 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca
301 attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca

Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 08G01 (SEQ ID NO: 48)

1 evllqqsgpe vvkpgasvki pckasgytft **dynmd**wvkqs hgkslewig**e inpnnggtfy**
61 **nqkfkg**katl tvdkssstay melrsltsed tavyyca**rea ittvgamdy**w gggtsvtvss

5 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 08G01 (SEQ ID NO: 83)

1 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc
61 atcacatgtc gagcaagtgg gaattattcac aattatttag catggatatca gcagaaacag
121 ggaaaatctc ctacagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca
181 aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct
241 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagtt ctcttacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaataaa a

10 Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 08G01 (SEQ ID NO: 84)

1 diqmtqspas lsasvgetvt itc**rasgnih** **nylawyqqkq** gkspqllvyn **aktlad**gvps
61 rfsqsgsgtq yslkinslqp edfsgsyyc**qh fwsspyt**fgg gtkleik

15 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14F11 (SEQ ID NO: 49)

1 caggttactc tgaaagagtc tggccctgga atattgcagc cctcccagac cctcagtcctg
61 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttatggta tgggtgtagg ctggattcgt
121 cagccttcag gaaagggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga cgataagtac
181 tataacccat cctgaagag cgggtcaca atctccaagg atacctccag caatgaggta
241 ttctcaaga tcgccattgt ggacactgca gatactgcca ctactactg tgctcgaaga
301 ggtcactact ctgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctctca

20 Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 14F11 (SEQ ID NO: 50)

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsls **tygmvgw**wir qpsgkglewl a**diwdddky**
61 **ynpslks**rlt iskdtssnev flkiaivdta dtatyycar**r ghysamdy**wg qgtsvtvss

25 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 14F11 (SEQ ID NO: 85)

1 gacattgtaa tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc
61 gtcacctgca aggccagtc gaattgtgggt actaatgtag cctggatatca acagaaacca
121 gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg ccatectacc ggtacagtgg agtcctctgat
181 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagca tgtgcagtct
241 gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacagct atcctcacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaatgaa a

30 Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 14F11 (SEQ ID NO: 86)

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtc**kasqnvq** **tnvawyqqk**p gqspkaliys **psyr**ysgvpd
61 rftgsgsgtd fsltisnvqs edlaeyfc**qg ynsyph**tfgg gtklemk

35 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada del anticuerpo 17B11 (SEQ ID NO: 51)

```

1  caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg
61 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ttggattcgt
121 cagccttcag gaaagggctt ggagtggtct gcacacaatg actgggatga tgacaagcgc
181 tataagtcac ccctgaagag ccggctcaca atatccaagg atacctccag aaaccaggta
241 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaaga
301 gttgggggat tagagggcta ttttgattac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc
361 tca

```

Secuencia de proteínas que define región variable de la cadena pesada del anticuerpo 17B11 (SEQ ID NO: 52)

```

1  qvtlkespgp ilqpsqtllsl tcsfsgfsls tsgmgvswir qpsgkglewl ahndwdddkr
61 yksslksrlt iskdtsrnqv flkitsvdta dtatyycarr vgglegfydy wgqgttltsv
121 s

```

5

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 17B11 (SEQ ID NO: 87)

```

1  gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gaggggccacc
61 atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctaggt ttagttatat gactgggttc
121 caacagaaac caggacaggc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct
181 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcacct caacatccat
241 cctgtggagg gggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac
301 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa

```

10

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa del anticuerpo 17B11 (SEQ ID NO: 88)

```

1  divltqspas lavslgqrat iscrasqsvs tsrfsymhwf qqkpggqapkl likyasnles
61 gyparfgsgs sgtdfnlh pvegedtat ycghsweipy tfggggtklei k

```

15

Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de la cadena pesada de una inmunoglobulina para los anticuerpos producidos en el Ejemplo 6 están alineadas en la **FIG. 10**. Las secuencias del péptido de señal amino terminal (para la expresión/secreción) no se muestran. La CDR₁, la CDR₂ y la CDR₃ (definición de Kabat) están identificadas por recuadros. La **FIG. 11** muestra una alineación de las secuencias individuales de la CDR₁, de la CDR₂ y de la CDR₃ para cada anticuerpo.

20

Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de la cadena ligera de una inmunoglobulina de los anticuerpos del Ejemplo 6 están alineadas en la **FIG. 12**. Las secuencias del péptido de señal amino terminal (para la expresión/secreción) no se muestran. La CDR₁, la CDR₂ y la CDR₃ están identificadas por recuadros. La **FIG. 13** muestra una alineación de las secuencias individuales de la CDR₁, de la CDR₂ y de la CDR₃ para cada anticuerpo.

25

La **Tabla 2** muestra la SEQ ID NO. de cada secuencia analizada en este Ejemplo.

30

Tabla 2	
SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
39	<u>01G06</u> Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
40	<u>01G06</u> Región variable de la cadena pesada-proteína
75	<u>01G06</u> Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
76	<u>01G06</u> Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína
1	<u>01G06</u> CDR ₁ de la cadena pesada
7	<u>01G06</u> CDR ₂ de la cadena pesada
15	<u>01G06</u> CDR ₃ de la cadena pesada
21	<u>01G06</u> CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
26	<u>01G06</u> CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
32	<u>01G06</u> CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)

(continuación)

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
41	03G05 Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
42	03G05 Región variable de la cadena pesada-proteína
77	03G05 Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
78	03G05 Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína
2	03G05 CDR ₁ de la cadena pesada
8	03G05 CDR ₂ de la cadena pesada
16	03G05 CDR ₃ de la cadena pesada
22	03G05 CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
27	03G05 CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
33	03G05 CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)
43	04F08 Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
44	04F08 Región variable de la cadena pesada-proteína
79	04F08 Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
80	04F08 Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína
3	04F08 CDR ₁ de la cadena pesada
9	04F08 CDR ₂ de la cadena pesada
17	04F08 CDR ₃ de la cadena pesada
23	04F08 CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
28	04F08 CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
34	04F08 CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)
45	06C11 Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
46	06C11 Región variable de la cadena pesada-proteína
81	06C11 Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
82	06C11 Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína
4	06C11 CDR ₁ de la cadena pesada
9	06C11 CDR ₂ de la cadena pesada
18	06C11 CDR ₃ de la cadena pesada
23	06C11 CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
28	06C11 CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
35	06C11 CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)
47	08G01 Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
48	08G01 Región variable de la cadena pesada-proteína
83	08G01 Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
84	08G01 Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína
1	08G01 CDR ₁ de la cadena pesada
10	08G01 CDR ₂ de la cadena pesada
15	08G01 CDR ₃ de la cadena pesada
24	08G01 CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
29	08G01 CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
32	08G01 CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)
49	14F11 Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
50	14F11 Región variable de la cadena pesada-proteína
85	14F11 Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
86	14F11 Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína

(continuación)

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
5	14F11 CDR ₁ de la cadena pesada
11	14F11 CDR ₂ de la cadena pesada
19	14F11 CDR ₃ de la cadena pesada
23	14F11 CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
30	14F11 CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
36	14F11 CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)
51	17B11 Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico
52	17B11 Región variable de la cadena pesada-proteína
87	17B11 Región variable de la cadena ligera (kappa)-ácido nucleico
88	17B11 Región variable de la cadena ligera (kappa)-proteína
6	17B11 CDR ₁ de la cadena pesada
12	17B11 CDR ₂ de la cadena pesada
20	17B11 CDR ₃ de la cadena pesada
25	17B11 CDR ₁ de la cadena ligera (kappa)
31	17B11 CDR ₂ de la cadena ligera (kappa)
37	17B11 CDR ₃ de la cadena ligera (kappa)

Las secuencias de las CDR de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal de ratón (definiciones de Kabat, Chothia e IMGT) se muestran en la **Tabla 3**.

5

Tabla 3

Kabat				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO de la región variable
01G06	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	40
03G05	SYWIH (SEQ ID NO: 2)	DINPSNGRSKYNEKFKN (SEQ ID NO: 8)	EVLDGAMDY (SEQ ID NO: 16)	42
04F08	TYGMGVT (SEQ ID NO: 3)	HIYWDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO: 9)	TGYSNLFAY (SEQ ID NO: 17)	44
06C11	TYGMGVS (SEQ ID NO: 4)	HIYWDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO: 9)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	46
08G01	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	EINPNNGGTFYNQKFKG (SEQ ID NO: 10)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	48
14F11	TYGMGVG (SEQ ID NO: 5)	DIWWDDDKYYNPSLKS (SEQ ID NO: 11)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	50
17B11	TSGMGVS (SEQ ID NO: 6)	HNDWDDDKRYKSSLKS (SEQ ID NO: 12)	RVGGLEGYFDY (SEQ ID NO: 20)	52
Chothia				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO de la región variable
01G06	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	40
03G05	GYTFTSY (SEQ ID NO: 128)	NPSNGR (SEQ ID NO: 144)	EVLDGAMDY (SEQ ID NO: 16)	42
04F08	GFSLSTYGM (SEQ ID NO: 130)	YWDDD (SEQ ID NO: 145)	TGYSNLFAY (SEQ ID NO: 17)	44
06C11	GFSLNTYGM (SEQ ID NO: 132)	YWDDD (SEQ ID NO: 145)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	46
08G01	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	48
14F11	GFSLSTYGM (SEQ ID NO: 130)	WWDDD (SEQ ID NO: 146)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	50
17B11	GFSLSTSGM (SEQ ID NO: 134)	DWDDD (SEQ ID NO: 147)	RVGGLEGYFDY (SEQ ID NO: 20)	52

(continuación)

IMGT				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO de la región variable
01G06	GYTFTDYN (SEO ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	40
03G05	GYTFTSYW (SEO ID NO: 138)	INPSNGRS (SEQ ID NO: 149)	AREVLDGAMDY (SEQ ID NO: 155)	42
04F08	GFSLSYGMG (SEO ID NO: 140)	IYWDDDK (SEQ ID NO: 150)	AQTGYSNLFAY (SEQ ID NO: 156)	44
06C11	GFSLNTYGMG (SEO ID NO: 141)	IYWDDDK (SEQ ID NO: 150)	AQRGYDDYWG (SEQ ID NO: 157)	46
08G01	GYTFTDYN (SEO ID NO: 136)	INPNNGGT (SEQ ID NO: 151)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	48
14F11	GFSLSYGMG (SEO ID NO: 140)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 152)	ARRGHYSAMDY (SEQ ID NO: 158)	50
17B11	GFSLSYGMG (SEO ID NO: 142)	NDWDDDK (SEQ ID NO: 153)	ARRVGGLEGYFDY (SEQ ID NO: 159)	52

Las secuencias de las CDR de la cadena ligera kappa del anticuerpo monoclonal de ratón (definiciones de Kabat, Chothia e IMGT) se muestran en la **Tabla 4**.

5

Tabla 4

Kabat/Chothia				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO de la región variable
01G06	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	76
03G05	RASEVDNYGISFMN (SEQ ID NO: 22)	AASNQGS (SEQ ID NO: 27)	QQSKEVPWT (SEQ ID NO: 33)	78
04F08	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SASYRYS (SEQ ID NO: 28)	QQYNSYPYT (SEQ ID NO: 34)	80
06C11	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SASYRYS (SEQ ID NO: 28)	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 35)	82
08G01	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 24)	NAKTLAD (SEQ ID NO: 29)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	84
14F11	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SPSYRYS (SEQ ID NO: 30)	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 36)	86
17B11	RASQSVTSRFSYMH (SEQ ID NO: 25)	YASNLES (SEQ ID NO: 31)	QHSWEIPYT (SEQ ID NO: 37)	88
IMGT				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO de la región variable
01G06	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	76
03G05	ESVDNYGISF (SEQ ID NO: 161)	AAS	QQSKEVPWT (SEQ ID NO: 33)	78
04F08	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SAS	QQYNSYPYT (SEQ ID NO: 34)	80
06C11	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SAS	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 35)	82
08G01	GNIHNY (SEQ ID NO: 163)	NAK	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	84
14F11	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SPS	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 36)	86
17B11	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 164)	YAS	QHSWEIPYT (SEQ ID NO: 37)	88

Para crear las secuencias completas de la cadena pesada o kappa del anticuerpo, cada secuencia variable anterior se combina con su respectiva región constante. Por ejemplo, una cadena pesada completa comprende una secuencia variable pesada seguida por la secuencia constante de la cadena pesada de la IgG1 o de la IgG2b murina, y una cadena kappa completa comprende una secuencia variable kappa seguida por la secuencia constante de la cadena ligera kappa murina.

10

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región constante de la cadena pesada de la IgG1 murina (SEQ ID NO: 165)

```

1  gccaaaacga cacccccatac tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac
61  tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc
121 tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac
181 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc

241 acctgcaacg ttgccaccac ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgccccagg
301 gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc
361 ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaagggtcac gtgtgttgtg
421 gtagacatca gcaaggatga tcccggagtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag
481 gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc
541 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc
601 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg
661 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc
721 agtctgacct gcatgataac agactttctc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg
781 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct
841 tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc
901 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac
961 tctctggta aa

```

5

Secuencia de proteínas que define la región constante de la cadena pesada de la IgG1 murina (SEQ ID NO: 166)

```

1  akttppsvyp lapgsaaqtn smvtlgclvk gyfpepvtvt wnsqslssgv htftpavlqsd
61  lytlsssvtv psstwpsetv tcnvahpass tkvdkkivpr dgcckpcict vpevssvfif
121 ppkpkdvlti tltpkvtecv vdiskddpev qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv
181 selpimhqdw lngkefkcrv nsaaftpapie ktisktkgrp kapqvtytip pkeqmakdkv
241 sltcmtdff peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdggs yfvysklnvq ksnweagntf
301 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

```

10 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región constante de la cadena pesada de la IgG2b murina (SEQ ID NO: 167)

```

1  gccaaaacaa cacccccatac agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt
61  tcttcctgta ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact
121 tggaactctg gatccctgtc cagcagtggtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga
181 ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc
241 acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacggtgg acaaaaaact tgagcccagc
301 gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcaca atgccagct
361 cctaacctcg aggttggaac atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc
421 atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtggtggtgg atgtgagcga ggatgaccca
481 gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagta acacagctca gacacaaacc
541 catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca ccctcccat ccagcaccag
601 gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaaagacct cccatcacc
661 atcgagagaa ccatctcaa aattaaagg ctagtcagag ctccacaagt atacatcttg
721 ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaattgcct ggtcgtgggc
781 ttcaacctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac
841 aaggacaccg caccagtcct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat
901 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgaggg
961 ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccggtctc cgggtaaa

```

15 Secuencia de proteínas que define la región constante de la cadena pesada de la IgG2b murina (SEQ ID NO: 168)

ES 2 791 183 T3

```
1 akttppsvyp lapgcgdttg ssvtlgclvk gyfpevtvt wnsqslsssv htfpallqsg
61 lytmsssvtv psstwpsqtv tcsvahpass ttvdkkleps gpistinpcp pckechkcpa
121 pnleggpsvf ifppnikdvl misltpkvtc vvvdvseddp dvqiswfvnn vevhtaqtqt
181 hredynstir vvstlpihq dwmsgkefkc kvnnkdldsp iertiskikg lvrappqvyl
241 pppaeqlsrk dvsltlclvvg fnpgdisvew tsnghteeny kdtapvldsd gsyfiyskln
```

```
301 mktskwektd sfscnvrheg lknyylkkti srspgk
```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región constante de la cadena ligera kappa murina (SEQ ID NO: 169)

```
1 cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacat ccagtgcagca gttaacatct
61 ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag
121 tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac
181 agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa
241 cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag
301 agcttcaaca ggaatgagtg t
```

5

Secuencia de proteínas que define la región constante de la cadena ligera kappa murina (SEQ ID NO: 170)

```
1 radaaptvsi fppsseqqlts ggasvvcfln nfypkdinvk wkidgserqn gvlhswtdqd
61 skdstysmss tltltkdeye rhnsytceat hktstspivk sfnrnec
```

10

Las siguientes secuencias representan la secuencia completa real o contemplada de la cadena pesada y ligera (es decir, que contienen las secuencias de ambas regiones variable y constante) para cada anticuerpo descrito en este Ejemplo. Las secuencias de señal para la apropiada secreción de los anticuerpos (por ejemplo, las secuencias de señal en el extremo 5' de las secuencias de ADN o en el extremo amino terminal de las secuencias de la proteína) no se muestran en las secuencias completas de la cadena pesada y ligera divulgadas en el presente documento y no están incluidas en la proteína final secretada. Tampoco se muestran los codones de terminación para la terminación de la traducción requeridos en el extremo 3' de las secuencias de ADN. En la pericia habitual de la técnica está la selección de una secuencia de señal y/o de un codón de terminación para la expresión de las secuencias completas divulgadas de la cadena pesada y de la cadena ligera de la inmunoglobulina. También se contempla que las secuencias de la región variable puedan estar ligadas a otras secuencias de la región constante para producir las cadenas pesada y ligera activas completas de la inmunoglobulina.

15

20

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 01G06 (SEQ ID NO: 99)

25

1 gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggggcttc agtgaagata
61 ccctgcaagg cttctggata cacattcaact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc
121 catggaaaga gccttgagtg gattggacaa attaatccta acaatgggtg tattttcttc
181 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtccctcaa tacagccttc
241 atggagggtcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca
301 attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca
361 gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac
421 tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc
481 tggaaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac
541 ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc
601 acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccag

661 gattgtgggt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc
721 ccccaaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttgtg
781 gtagacatca gcaaggatga tcccagggtc cagttcagct ggttttaga tgatgtggag
841 gtgcacacag ctcagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc
901 agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttaa atgcagggtc
961 aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg
1021 aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggcaa ggataaagtc
1081 agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg
1141 aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct
1201 tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcag aaatactttc
1261 acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac
1321 tctcctgga aa

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 01G06 (SEQ ID NO: 100)

5

1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewigq inpnnggiff
61 nqkfkkgatl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw ggtsvtvss
121 akttppsypv lapgsaaqtn smvtlglclvk gyfpepvtvt wnsghlssgv htfpavlqsd
181 lytlsssvtv psstwpsetv tcnvahpass tkvdtkivpr dcgckpcict vpevssvfif
241 ppkpkdvlti tltpkvtcvv vdiskddpve qfswfvddve vhtaqtqpre eqfnstfrsv
301 selpimhqdw lngkefkcrv nsaaafapie ktisktkgrp kapqvvtipp pkeqmakdkv
361 sltcmidtfp peditvewqw ngqpaenykn tqpimtdqgs yfvysklmvq ksnweagntf
421 tcsvlheglh nhhtekslsh spgk

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 01G06 (SEQ ID NO: 101)

10

1 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc
61 atcacatgtc gaacaagtga gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag
121 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca
181 aggttcagtg gcagtgatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct
241 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttgagta gtccttacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttccacca
361 tccagtgagc agttaacatc tggagggtgc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
481 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 01G06 (SEQ ID NO: 102)

15

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtg yslkinslqp edfgyycqh fwsspytfgg gtkleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtddqskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rne

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 03G05 (SEQ ID NO: 103)

```

1  caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg

61  tcttgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga ttcactgggt gaaccagagg
121  ccttgacaag gccttgagtg gattggagac attaatccta gcaacggccg tagtaagtat
181  aatgagaagt tcaagaacaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac
241  atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagagggt
301  ctggatggtg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctcagccaaa
361  acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg
421  gtgaccttgg gatgcctggg caagggctat ttccctgagc cagtgcagtg gacctggaac
481  tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttcccagctg tctgcagtc tgacctctac
541  actctgagca gctcagtgac tgtcccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc
601  aacgttgccc acccggccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt
661  ggttgtaagc cttgcatatg tacagtecca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca
721  aagcccaagg atgtgctcac cattaactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac
781  atcagcaagg atgatcccg ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac
841  acagctcaga cgcaacccc ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtga
901  cttcccatca tgcaccagga ctggttcaat ggcaaggagt tcaaattgcag ggtcaacagt
961  gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct
1021 ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagctctg
1081 acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg
1141 cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc
1201 gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc
1261 tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct
1321 ggtaaa

```

5

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 03G05 (SEQ ID NO: 104)

```

1  qvqlqqpgae lvkpgasvkl sckasgytft sywihwvnr pgqglewgd inpsngrsky
61  nekfkknkatm tadkssntay mqlssltsed savyycarev ldgamdywgq gtsvtvssak
121  ttpsvypla pgsaaqtnsm vtlgclvkgy fpepvtvtnw sgsllsgvht fpavqlsdly
181  tlsssvtvpw stwpsetvtc nvahpasstk vdkkivprdc gckpcictvp evssvfifpp
241  kpkdvltitl tpkvtcvvvd iskddpevqf swfvddvevh taqtqpreeq fntstfrsvse
301  lpimhqdwln gkefkcrvns aafpapiekt isktkgrpka pqvytipppk eqmakdkvsl
361  tcmitdffe ditviewqwnq qpaenykntq pimtdtdgsyf vysklnvqks nweagntftc
421  svlheglhnh htekslshsp gk

```

10

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 03G05 (SEQ ID NO: 105)

```

1  gacattgtgt tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc
61  atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactgggtc
121  caacagaaac caggacagcc acccaaaact ctcactctat ctgcatccaa ccaaggctcc
181  ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggt tctgggacag acttcagcct caacatccat
241  cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg
301  acgttccgtg gaggtccaa gctggaaatc aaacggctg atgctgcacc aactgtatcc
361  atcttccccc catccagtga gcagttaaca tctggaggtg cctcagtcgt gtgcttcttg
421  aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa
481  aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
541  agcaccctca cgttgaccaa ggacagatat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
601  actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

```

15

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 03G05 (SEQ ID NO: 106)

1 divltqspas lavslgqrat iscrasesvd nygisfmnwf qqkpgqppkl liyaasnqgs
61 gvparfsgsg sgtdfslnih pmeeddtamy fcqqskevpw tfgggsklei kradaaptvs
121 ifppsseqlt sggasvvcfl nnfypkdinv kwkidgserq ngvlnswtdq dskdstysms
181 stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnec

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 04F08 (SEQ ID NO: 107)

5

1 cagggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg
61 acttggttctt tctctgggtt ttcactgagc acttatggta tgggtgtgac ctggattcgt
121 cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc
181 tataacccat ccctgaagag cgggtcacca atctccaagg atacctcaa caaccaggtg
241 ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcaaacg
301 gggatataagta acttggtttgc ttactggggc caagggactc tggctactgt ctctgcagcc
361 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccc aactaactcc
421 atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccttg agccagtgc agtgacctgg
481 aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accctcccag ctgtcctgca gtctgacctc
541 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagca gaccgtcacc
601 tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gccagggat
661 tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc
721 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta
781 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg
841 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt
901 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac
961 agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag
1021 gctccacag tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt
1081 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat
1141 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac
1201 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc
1261 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct
1321 cctggtgaaa

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 04F08 (SEQ ID NO: 108)

10

1 qvtlkesgpg ilqpsqtllsl tcsfsgfsls tygmgtwir qpsgkglewl ahiywdddkr
61 ynpslksrlt iskdtstnnqv flkitsvdtat datyycaqt gysnlfaywg qgtlvtvsaa
121 kttppsvypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw nsgslssgvh tfpavlqsd
181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahasst kvdkkivprd cgckpictv pevssvfifp
241 pkpkdvltit ltpkvctcvv diskddpevq fswfvddvev htaqtqpree qfnstfrsvs
301 elpimhqdlw ngkefkcrvn saafpapie kisktkgrp apqvytippp keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimtdgtsy fvysklinvqk snweagntft
421 csvlheglhn hhtekslshs pgk

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 04F08 (SEQ ID NO: 109)

15

1 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc
61 gtcacctgca aggcagtcga gaattgtggg actaatgtag cctggtatca acagaaatta
121 ggacaatctc ctaaaacact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat
181 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct
241 gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atccgtacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat ctcccacca
361 tccagtgcag agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac

421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaa tggcgctcctg
481 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 04F08 (SEQ ID NO: 110)

```

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnwawyqqkl gqspktliys asyrysgvpd
61 rftgsgsgtd ftltisnvqs edlaeyfcqg ynsypytfgg gtkleikrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdsd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnc

```

5

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 06C11 (SEQ ID NO: 111)

```

1 cagggttactc tgaagagatc tggccctggg atattgcagc cctcccagac ctcagtcctg
61 acttggttctt tctctgggtt ttcactgaac acttatggta tgggtgtgag ctggattcgt
121 cagccttcag gaaaggtctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc
181 tataacccat ccctgaagag ccggttcaca atctccaagg atgcctccaa caaccgggtc
241 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcaaaga
301 gggtatgatg attactgggg ttactggggc caagggactc tggtcactat ctctgcagcc
361 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccc aactaactcc
421 atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttcctctg agccagtgc agtgacctgg
481 aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc
541 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc
601 tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccgaggat
661 tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc
721 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgtgtgggta
781 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggg ttgtagatga tgtggagggtg
841 cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt
901 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaag caggggtcaac
961 agtgacagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag
1021 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt
1081 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtgggat
1141 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac
1201 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc
1261 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct
1321 cctggtaaa

```

10

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 06C11 (SEQ ID NO: 112)

```

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsf tcsfsgfsln tygmvgswir qpsgkglewl ahiywdddkr
61 ynpslksrlt iskdasnrv flkitsvdtat dttatyycaqr gyddywgywg qgtlvtisaa
121 kttppsvypl apgsaaqtns mvtlgclvkg yfpepvtvtw nsgslssgvh tfpavlqsd
181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahpasst kvdkkivprd cgckpcictv pevssvfifp
241 pkpkdvltit ltpkvtecvv diskddpevq fswfvdddev htaqtqpre qfnstfrsvs
301 elpimhqdw ngkefkcrvn saafpapie tisktkgrp apqvytippp keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimtdgsv fvysklvqk snweagntft
421 csvlheglhn hhtekslshs pgk

```

15

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 06C11 (SEQ ID NO: 113)

```

1 gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcage
61 gtcacctgca aggccagtc gaattgtgggt actaatgtag cctgggtttca acagaaacca
121 ggtcaatctc cttaaagcact gatttactcg gcatcttacc ggtacagtgg agtccctgat
181 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcaa tgtgcagtct
241 gaagacctgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacaact atcctctcac gttegggtgct
301 gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
361 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg
481 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt

```

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 06C11 (SEQ ID NO: 114)

5

```

1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvwfqqkp gqspkaliys asyrysgvpd
61 rftgsgsgtd filtisnvqs edlaeyfcqq ynnypitfga gtklelkrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdsd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rne

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG2b de 08G01 (SEQ ID NO: 115)

10

```

1 gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag gtggtgaagc ctggggcttc agtgaagata
61 ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc
121 catggaaaga gccttgagtg gattggagag attaatccta acaatgggtg tactttctac
181 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtccctcag cacagcctac
241 atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca
301 attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca
361 gccaaaacaa ccccccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt
421 tctccgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact
481 tggaaactctg gatccctgtc cagcagtgtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga
541 ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc
601 acctgcagcg ttgtcacccc agccagcagc accacggtgg acaaaaaact tgagcccagc
661 gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcaca atgccagct
721 cctaacctcg aggggtggacc atcctgtctc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc
781 atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtggtggtgg atgtgagcga ggatgaccca
841 gacgtccaga tcagctggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc
901 catagagagg attacaacag tactatccgg gtggtcagca cctccccc atccagaccag
961 gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaaagacct cccatcccc
1021 atcgagagaa ccatctcaaa aattaaagg ctagtccagc ctccacaagt atacatcttg
1081 ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaattgcct ggtcgtgggc
1141 ttcaacctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatataga ggagaactac
1201 aaggacaccg caccagtctc agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat
1261 atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggg
1321 ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgtctc cgggtaaa

```

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG2b) de 08G01 (SEQ ID NO: 116)

15

```

1 evllqqsqpe vvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewise inpnnggtfy
61 nqkfkgkatl tvdkssstay melrsltsed tavyycarea ittvgamdyw gqgtsvtvss
121 akttpsvvyp lapgcgdtg ssvtlgclvk gyfpevsvt wnsqslsssv htftpallqsg
181 lytmsssvtv psstwpsqtv tcsvahpass ttvdkkleps gpistinpcp pckechkcpa
241 pnleggpsvf ifppnikdvl misltpkvte vvvdvseddp dvqiswfvnn vevhtaqtqt
301 hredynstir vvstlpihq dwmsgkefkc kvnnkdldsp iertiskikg lvrappvyil
361 pppaeqlsrk dvsltclvvg fnpgdisvew tsnghteeny kdtapvldsd gsyfiyskln
421 mktskwektd sfscnvrheg lknyylkkti srspgk

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 08G01 (SEQ ID NO: 117)

20

ES 2 791 183 T3

```

1 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc
61 atcacatgtc gagcaagtgg gaataattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag
121 ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca
181 aggttcagtg gcagtggtac aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct
241 gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagtt ctccttacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
361 tccagtgaac agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg
481 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt

```

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 08G01 (SEQ ID NO: 118)

5

```

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrasgnih nylawyqqkq gkspqllvyn aktladgvps
61 rfsqsgsgtg yslkinslqp edfgsyycqh fwsspytfgg gtkleikrad aaptvsifpp
121 sseqiltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 14F11 (SEQ ID NO: 119)

10

```

1 caggttactc tgaaagagtc tggccctgga atattgcagc cctcccagac cctcagtctg
61 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttatggta tgggtgtagg ctggattcgt
121 cagccttcag gaaaggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga cgataagtac
181 tataacccat ccctgaagag ccggtcaca atctccaagg atacctccag caatgaggta
241 ttcctcaaga tcgccattgt ggacactgca gatactgcca ctactactg tgctcgaaga
301 ggtcactact ctgctatgga ctactgggtt caaggaacct cagtcaccgt ctcctcagcc
361 aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgcca aactaactcc
421 atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccttg agccagtgc aatgacctgc
481 aactctggat ccctgtccag cgggtgtgac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc
541 tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc
601 tgcaacgctt cccaccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gccagggat
661 tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc
721 ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta
781 gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg
841 cacacagctc agacgaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt
901 gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaatg cagggtcaac
961 agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag
1021 gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt
1081 ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat

```

```

1141 gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac
1201 ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc
1261 tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct
1321 cctggtaaa

```

15 Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 14F11 (SEQ ID NO: 120)

```

1 qvtlkesgpg ilqpsqtls l tcsfsgfsls tygmvgwir qpsgkglewl adiwwdddky
61 ynpslksrlt iskdtssnev flkiaivdta dtatyycarr ghysamdywg qgtsvtvssa
121 kttppsvypl apgsaaqtns mvtlglclvk yfpepvtvtw nsqslssgvh tfpavlqsd
181 ytlsssvtvp sstwpsetvt cnvahpasst kvdkkivprd cgckpcictv pevssvfifp
241 pkpkdvltit ltpkvtcvvv diskddpevq fswfvddvev htaqtqpree qfnstfrsvs
301 elpimhqdlw ngkefkcrvn saafpapie kisktkgrpk apqvytippp keqmakdkvs
361 ltcmitdffp editvewqwn gqpaenyknt qpimdtgdsy fvysklhvqk snweagntft
421 csvlhleglhn hhtekslshs pgk

```

20 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región

constante de la cadena kappa) de 14F11 (SEQ ID NO: 121)

```

1 gacattgttaa tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc
61 gtcacctgca aggccagtc gaattgtggg actaatgtag cctgggtatca acagaaacca
121 gggcaatctc cttaaagcact gatttactcg ccactctacc ggtacagtgg agtccctgat
181 cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatacagca tgtgcagtct
241 gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacagct atcctcacac gttcggaggg
301 gggaccaagc tggaaatgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca
361 tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac
421 cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctctg
481 aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg
541 ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca
601 tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt

```

5 Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 14F11 (SEQ ID NO: 122)

```

1 divmtsqskf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvwyyqgkp gqspkaliys psyrysgvdp
61 rftgsgsgtd ftltisnvqs edlaeyfcqq ynsyphftgg gtklemkrad aaptvsifpp
121 sseqltsgga svvcflnnfy pkdinvkwki dgserqngvl nswtdqdskd stysmsstlt
181 ltkdeyerhn sytceathkt stspivksfn rnec

```

10 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 17B11 (SEQ ID NO: 123)

```

1 caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg
61 acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ttggattcgt
121 cagccttcag gaaagggtct ggagtggctg gcacacaatg actgggatga tgacaagcgc
181 tataagtcac ccctgaagag cgggctcaca atatccaagg atacctccag aaaccaggta
241 ttctctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaaga
301 gttgggggat tagagggcta ttttgattac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc
361 tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgccaaaact
421 aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggtattt tccctgagcc agtgacagtg
481 acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct

541 gacctctaca ctctgagcag ctcagtgact gtccctcca gcacctggcc cagcgagacc
601 gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc
661 agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac
721 tcccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt
781 gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg
841 gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccg gagagcagt tcaacagcac tttccgctca
901 gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg
961 gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga
1021 ccgaaggctc cacagtgta caccattcca cctccaagg agcagatggc caaggataaa
1081 gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag
1141 tggaatgggc agccagcga gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc
1201 tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaataact
1261 ttcaactgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc
1321 cactctcctg gtaaa

```

15

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena pesada (región variable de la cadena pesada y región constante de la IgG1) de 17B11 (SEQ ID NO: 124)

```

1 qvtlkespgg ilqpsqtlsi tcsfsgfsls tsgmgvswir qpsgkglewl ahndwdddkr
61 yksslkstrlt iskdtsrnqv flkitsvdta dtatyycarr vgglegfydy wgggttltsv
121 saktppsvy plapgsaaqt nsmvtlglcv kgyfpepvtv twnsgslssg vhtfpavlqs
181 dlytlsssvt vpsstwpset vtcnvahpas stkvdkkivp rdcgckpcic tpevssvfi
241 fppkpkdvlt itltpkvtcv vdiskddpe vqfswfvddv evhtaqtqpr eeqfnstfrs
301 vselpimhq d wlngkefkcr vnsaafpapi ektisktkgr pkapqvtytip ppkeqmakdk
361 vsltcmidtf fpeditvewq wngqpaenyk ntqpimtdtg syfvysklv qksnweagnt
421 ftcsvlhegl hnhhteksll hspgk

```

20

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 17B11 (SEQ ID NO: 125)

```

1  gacattgtgc tgacacagtc tctgtgttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc
61 atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctaggt ttagttatat gcaactggtc
121 caacagaaac caggacaggc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct
181 ggggtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat
241 cctgtggagg gggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac
301 acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc
361 atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggt cctcagtcgt gtgcttcttg
421 aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtgggaaga ttgatggcag tgaacgacaa
481 aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc
541 agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc
601 actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt

```

5

Secuencia de proteínas que define la secuencia completa de la cadena ligera (región variable y región constante de la cadena kappa) de 17B11 (SEP ID NO: 126)

```

1  divltqspas lavslgqrat iscrasqsvs tsrfsymhfw qkpggqapkl likyasnlcs
61 gvparfsgsg sgtdftlnih pvegedtaty ycqhsweipy tfgggtklei kradaaptvs
121 ifppsseqlt sggasvvcfl nnfypkdiv kwkidgserq ngvlinswt dq dskdstysms
181 stltltkdey erhnsytcea thktstspiv ksfnrnc

```

10

La **Tabla 5** muestra la correspondencia entre las secuencias completas de los anticuerpos analizados en este Ejemplo con los presentados en la Lista de secuencias.

Tabla 5

SEQ ID NO.	Ácido nucleico o proteína
99	01G06_Variable pesada + Constante de la IgG1-ácido nucleico
100	01G06_Variable pesada + Constante de la IgG1-proteína
101	01G06_Variable kappa + Constante-ácido nucleico
102	01G06_Variable kappa + Constante-proteína
103	03G05_Variable pesada + Constante de la IgG1-ácido nucleico
104	03G05_Variable pesada + Constante de la IgG1-proteína
105	03G05_Variable kappa + Constante-ácido nucleico
106	03G05_Variable kappa + Constante-proteína
107	04F08_Variable pesada + Constante de la IgG1-ácido nucleico
108	04F08_Variable pesada + Constante de la IgG1-proteína
109	04F08_Variable kappa + Constante-ácido nucleico
110	04F08_Variable kappa + Constante-proteína
111	06C11_Variable pesada + Constante de la IgG1-ácido nucleico
112	06C11_Variable pesada + Constante de la IgG1-proteína
113	06C11_Variable kappa + Constante-ácido nucleico
114	06C11_Variable kappa + Constante-proteína
115	08G01_Variable pesada + Constante de la IgG2b-ácido nucleico
116	08G01_Variable pesada + Constante de la IgG2b-proteína
117	08G01_Variable kappa + Constante-ácido nucleico
118	08G01_Variable kappa + Constante-proteína

15

(continuación)

SEQ ID NO.	Ácido nucleico o proteína
119	14F11 Variable pesada + Constante de la IgG1-ácido nucleico
120	14F11 Variable pesada + Constante de la IgG1-proteína
121	14F11 Variable kappa + Constante-ácido nucleico
122	14F11 Variable kappa + Constante-proteína
123	17B11 Variable pesada + Constante de la IgG1-ácido nucleico
124	17B11 Variable pesada + Constante de la IgG1-proteína
125	17B11 Variable kappa + Constante-ácido nucleico
126	17B11 Variable kappa + Constante-proteína

Ejemplo 8: Afinidades de unión

Las afinidades de unión y las cinéticas de la unión de los anticuerpos al GDF15 humano recombinante marcado con 6X His (SEQ ID NO: 266) (His-rhGDF15 (R&D Systems, Inc.)), al GDF15 humano recombinante sin marcar (rhGDF15 (Peprotech, Rocky Hill, NJ)) y al GDF15 humano recombinante producido bien como una Fc de ratón fusionada al GDF15 humano (mFc-rhGDF15) o bien como una versión en la que la Fc se eliminó enzimáticamente (rhGDF15 escindido) se midieron mediante una resonancia de plasmón superficial, usando un instrumento Biacore® T100 (GE Healthcare, Piscataway, NJ).

Las IgG de conejo anti-ratón (GE Healthcare) se inmovilizaron en chips sensores CM4 de dextrano carboximetilado (GE Healthcare) mediante un acoplamiento de amina, según un protocolo convencional. Los análisis se realizaron a 37 °C usando PBS que contiene tensioactivo P20 al 0,05% como tampón de ejecución. Los anticuerpos se capturaron en celdas de flujo individuales a un caudal de 10 µl/minuto. El tiempo de inyección se modificó para cada anticuerpo, para producir una R_{máx} de entre 30 y 60 UR. Se inyectaron 250 µg/ml de Fc de ratón (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) a 30 µl/minuto durante 120 segundos para bloquear la unión no específica de los anticuerpos de captura a la porción Fc de ratón de la proteína recombinante GDF15 cuando fue necesario. Se inyectaron secuencialmente tampón, mFc-rhGDF15, rhGDF15 escindido, His-rhGDF15 o rhGDF15 diluidos en tampón de ejecución sobre una superficie de referencia (sin anticuerpo capturado) y la superficie activa (el anticuerpo que se va a analizar) durante 240 segundos a 60 µl/minuto. La fase de disociación se monitorizó durante hasta 1.500 segundos. Después, la superficie se regeneró con dos inyecciones de 60 segundos de glicina-HCl 10 mM, a pH 1,7, a un caudal de 30 µl/minuto. El intervalo de concentración del GDF15 analizado era de entre 30 nM y 0,625 nM.

Los parámetros cinéticos se determinaron usando la función cinética del programa informático BIAevaluation (GE Healthcare) con una resta de referencia doble. Se determinaron los parámetros cinéticos de cada anticuerpo, k_a (constante de velocidad de asociación), k_d (constante de velocidad de disociación) y K_D (constante de velocidad de disociación en equilibrio). Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales en mFc-rhGDF15, rhGDF15 escindido, His-rhGDF15 o rhGDF15 se resumen en las **Tablas 6, 7, 8 y 9**, respectivamente.

Tabla 6

Unión del anticuerpo a la mFc-rhGDF15				
Anticuerpo	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _d (M)	n
01G06	5,6E+06	7,0E-04	2,1E-10	7
03G05	1,0E+07	6,4E-04	6,9E-11	3
04F08	3,6E+06	6,4E-04	1,9E-10	3
06C11	4,5E+06	6,8E-04	1,7E-10	5
08G01	6,0E+06	1,1E-03	1,9E-10	4
14F11	1,7E+06	3,3E-04	2,2E-10	4
17B11	3,7E+06	5,1E-04	1,4E-10	3

Los datos de la **Tabla 6** muestran que los anticuerpos se unen a la mFc-rhGDF15 con una K_D de aproximadamente 250 pM o menos, 200 pM o menos, 150 pM o menos, 100 pM o menos, 75 pM o menos o 50 pM o menos.

Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales en rhGDF15 escindido se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7

Unión del anticuerpo al rhGDF15 escindido				
Anticuerpo	k _a (1/Ms)	k _d (1/s)	K _d (M)	n
01G06	7,5E+06	8,6E-04	1,1E-10	1
06C11	1,2E+07	2,0E-03	1,7E-10	2
14F11	5,7E+06	6,0E-04	1,1E-10	1

Los datos de la **Tabla 7** muestran que los anticuerpos 01G06, 06C11 y 14F11 se unen al rhGDF15 escindido con una K_D de aproximadamente 200 pM o menos, 150 pM o menos o 100 pM o menos.

- 5 Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales en His-rhGDF15 se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8

Unión del anticuerpo al His-rhGDF15				
Anticuerpo	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_d (M)	n
01G06	1,4E+07	1,1E-03	8,1E-11	2
06C11	2,9E+07	1,5E-03	5,1E-11	2
14F11	4,4E+06	4,2E-04	9,6E-11	1

- 10 Los datos de la **Tabla 8** muestran que los anticuerpos 01G06, 06C11 y 14F11 se unen al His-rhGDF15 con una K_D de aproximadamente 150 pM o menos, 100 pM o menos, 75 pM o menos o 50 pM o menos.

Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales en rhGDF15 se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9

Unión del anticuerpo al rhGDF15				
Anticuerpo	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_d (M)	n
01G06	2,1E+07	1,9E-03	9,3E-11	1
06C11	2,2E+07	4,6E-03	2,1E-10	1
14F11	3,1E+07	2,2E-03	7,1E-11	1

- 15 Los datos de la **Tabla 9** muestran que los anticuerpos 01G06, 06C11 y 14F11 se unen al rhGDF15 con una K_D de aproximadamente 250 pM o menos, 200 pM o menos, 150 pM o menos, 100 pM o menos, 75 pM o menos o 50 pM o menos.

20 **Ejemplo 9: Reversión de la caquexia en un modelo inducido por mFc-rhGDF15**

- Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal) por el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 14F11 o 17B11 en un modelo inducido por mFc-rhGDF15. Se administró subcutáneamente mFc-rhGDF15 (2 µg/g) en el costado de ratones ICR-SCID hembra de 8 semanas de edad. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se dividieron aleatoriamente en siete grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG murina de control, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 14F11 o 17B11 a 10 mg/kg. El tratamiento se administró una vez mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 14F11 o 17B11 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente del 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 14** y **Tabla 10**).

Tabla 10

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mIgG)
	Agente	mg/kg		
1	mIgG	10	77,1	ND
2	01G06	10	94,1	$P < 0,001$
3	03G05	10	95,1	$P < 0,001$
4	04F08	10	95,8	$P < 0,001$
5	06C11	10	93,8	$P < 0,001$
7	14F11	10	95,4	$P < 0,001$
8	17B11	10	92,8	$P < 0,001$

- 35 Los datos de la **FIG. 14** y de la **Tabla 10** indican que los anticuerpos anti-GDF15 divulgados pueden revertir la caquexia en un modelo de ratón inducida por mFc-rhGDF15 (es decir, un modelo de ratón no portador de tumor).

Ejemplo 10: Reversión de la caquexia en un modelo de xenoinjerto tumoral HT-1080

- 40 Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal) por el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080. Se cultivaron células HT-1080 en un cultivo a 37 °C en una atmósfera que contiene un 5 % de CO₂, usando medio esencial mínimo de Eagle (ATCC, n° de catálogo 30-2003) que contiene FBS al 10 %. Las células se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones ICR SCID hembra de 8 semanas de edad con 5×10^6 células por ratón en matrigel al 50 %. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se

dividieron aleatoriamente en ocho grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG murina de control, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 a 10 mg/kg. El tratamiento se administró cada tres días mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente del 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 15** y **Tabla 11**).

Tabla 11

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	mlgG	10	81,4	ND
2	01G06	10	103,3	$P < 0,001$
3	03G05	10	106,1	$P < 0,001$
4	04F08	10	104,3	$P < 0,001$
5	06C11	10	106,6	$P < 0,001$
6	08G01	10	105,3	$P < 0,001$
7	14F11	10	99,6	$P < 0,001$
8	17B11	10	103,7	$P < 0,001$

Los datos de la **FIG. 15** y de la **Tabla 11** indican que los anticuerpos anti-GDF15 divulgados pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080.

Se realizaron estudios adicionales con el anticuerpo 01G06 para demostrar la reversión de la caquexia en este modelo de ratón. Se cultivaron células HT-1080 y se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones ICR-SCID hembra de 8 semanas de edad como se describe más arriba. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG murina de control o 01G06 a 10 mg/kg. El tratamiento se administró una vez mediante una inyección intraperitoneal. Como se muestra en la **FIG. 16A**, el tratamiento con el anticuerpo 01G06 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o el 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 16A**).

El consumo de alimentos se determinó pensando la comida suministrada proporcionada diariamente a los ratones (**FIG. 16B**). Se observó un aumento significativo en el consumo de alimentos en el grupo tratado con 01G06 durante los primeros tres días después del tratamiento. Después de ese tiempo, no se observó ningún cambio significativo en comparación con el grupo de control (mlgG).

El consumo de agua se determinó pesando el suministro de agua proporcionado diariamente a los ratones. No se observó ningún cambio significativo en el consumo de agua entre los grupos.

En este experimento, se sacrificó un grupo de diez ratones en el momento de la administración (situación inicial o 93 % de peso corporal, sin tratamiento) y al final del estudio (siete días después de la administración, con mlgG o con 01G06). La grasa gonadal y los músculos gastrocnemios se extrajeron quirúrgicamente y se pesaron como se describe más arriba en el Ejemplo 4, y los tejidos se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido. Se aisló el ARN de las muestras de músculo gastrocnemio para determinar los niveles de ARNm de mMuRF1 y de mAtrogina mediante una RT-PCR, como se describe en el Ejemplo 4.

Como se muestra en la **FIG. 16C**, se observó una reducción significativa en la masa grasa gonadal siete días después de la administración de mlgG, pero no en el grupo tratado con el anticuerpo 01G06. Además, los ratones tratados con mlgG mostraron una pérdida significativa del músculo gastrocnemio en comparación con el grupo de la situación inicial, mientras que el grupo de ratones tratados con el anticuerpo 01G06, no (**FIG. 16D**). Además, los niveles de los marcadores de degradación muscular, mMuRF1 y mAtrogina, eran significativamente mayores en el grupo con mlgG en comparación con el grupo con 01G06 (**FIG. 16E**).

Estos resultados indican que los anticuerpos anti-GDF 15 divulgados pueden revertir la caquexia medida por la pérdida de masa muscular, la pérdida de grasa y la pérdida involuntaria de peso en un modelo de xenoinjerto tumoral HT-1080.

Ejemplo 11: Reversión de la caquexia en un modelo de xenoinjerto tumoral HT-1080

Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal) por el anticuerpo 01G06 en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080. Se cultivaron células HT-1080 en un cultivo a 37 °C en una atmósfera que contiene un 5 % de CO₂, usando medio esencial mínimo de Eagle (ATCC, n° de catálogo 30-2003) que contiene FBS al 10 %. Las células se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones ICR SCID hembra de 8 semanas de edad con 5×10^6 células por ratón en matrigel al 50 %. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 80 %, los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos de cinco ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG murina de control, 01G06 administrado a

2 mg/kg el día 1 y el día 7. El tratamiento se administró mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con el anticuerpo 01G06 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente el 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 17A** y **Tabla 12**).

5

Tabla 12

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	mlgG	2	66,4	ND
2	01G06	2	97,16	$P < 0,001$

Los datos de las **FIGS. 17A-B** y la **Tabla 12** indican que los anticuerpos anti-GDF15 divulgados pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080.

10 En este experimento, se sacrificó un grupo de cinco ratones en el momento de la administración (situación inicial u 80 % de peso corporal pérdida, sin tratamiento) y al final del estudio (siete días después de la administración, con mlgG o con 01G06). El hígado, el corazón, el bazo, el riñón, la grasa gonadal y los músculos gastrocnemios se extrajeron quirúrgicamente y se pesaron. Como se muestra en la **FIG. 17B**, se observó una pérdida significativa en la masa del hígado, el corazón, el bazo, el riñón, la grasa gonadal y el músculo gastrocnemio siete días después de la administración de la mlgG, pero no en el grupo tratado con el anticuerpo 01G06. Además, los ratones tratados con el anticuerpo 01G06 mostraron una ganancia significativa de músculo, hígado y gonadal en comparación con el grupo de la situación inicial (**FIG. 17B**).

20 Estos resultados indican que los anticuerpos anti-GDF 15 divulgados pueden revertir la caquexia medida por la pérdida de masa del órgano clave, la pérdida de masa muscular, la pérdida de grasa y la pérdida involuntaria de peso en un modelo de xenoinjerto tumoral HT-1080.

Ejemplo 12: Reversión de la caquexia en un modelo de xenoinjerto tumoral K-562

25 Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal) por el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 en un modelo de xenoinjerto de leucemia K-562. Se cultivaron células K-562 en un cultivo a 37 °C en una atmósfera que contiene un 5 % de CO₂, usando medio de Dulbecco modificado por Iscove (nº de catálogo de la ATCC 30-2005) que contiene FBS al 10 %. Las células se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones CB17SCRFMF hembra de 8 semanas de edad con 2,5 x 10⁶ células por ratón en matrigel al 50 %. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se distribuyeron aleatoriamente en ocho grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG murina de control, 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 a 10 mg/kg. El tratamiento se administró cada tres días mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con el anticuerpo 01G06, 03G05, 04F08, 06C11, 08G01, 14F11 o 17B11 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente del 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 18** y **Tabla 13**).

Tabla 13

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	mlgG	10	90,4	ND
2	01G06	10	106,5	$P < 0,001$
3	03G05	10	109,8	$P < 0,001$
4	04F08	10	108,9	$P < 0,001$
5	06C11	10	109,5	$P < 0,001$
6	08G01	10	107,2	$P < 0,001$
7	14F11	10	107,0	$P < 0,001$
8	17B11	10	105,3	$P < 0,001$

40 Los datos de la **FIG. 18** y de la **Tabla 13** indican que los anticuerpos anti-GDF15 divulgados pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto tumoral K-562.

Ejemplo 13: Modelos de xenoinjerto tumoral adicionales

45 El anticuerpo 01G06 se analizó en modelos adicionales de xenoinjerto tumoral que incluyen el modelo de xenoinjerto de ovario TOV-21G y el modelo de xenoinjerto de colon LS1034. En cada modelo, el anticuerpo 01G06 revertió la pérdida de peso corporal en comparación con un control de PBS ($p < 0,001$ para el modelo TOV-21G y $p < 0,01$ para el modelo LS1034).

Ejemplo 14: Humanización de los anticuerpos anti-GDF15

50

Este Ejemplo describe la humanización y la quimerización de tres anticuerpos murinos, denominados 01G06, 06C11 y 14F11, y la caracterización de los anticuerpos humanizados resultantes. Se diseñaron los anticuerpos anti-GDF15 humanizados los anticuerpos, madurados por afinidad mediante una mutagénesis dirigida de la CDR y optimizados usando métodos conocidos en la técnica. Las secuencias de aminoácidos se convirtieron en secuencias de ADN con codones optimizados y se sintetizaron para incluir (en el siguiente orden): un sitio de restricción HindIII en 5', una secuencia consenso Kozak, una secuencia de señal amino terminal, una región variable humanizada, una región constante humana de IgG1 o kappa, un codón de terminación y un sitio de restricción 3' EcoRI.

También se construyeron cadenas quiméricas (región variable murina y región constante humana) 01G06, 06C11, y 14F11 pesada (IgG1 humana) y ligera (kappa humana). Para generar los anticuerpos quiméricos, se fusionaron las regiones variables murinas con la región constante humana y se sintetizaron las secuencias de ADN con los codones optimizados, incluyendo (en el siguiente orden): un sitio de restricción HindIII en 5', una secuencia consenso Kozak, una secuencia de señal amino terminal, una región variable de ratón, una región constante humana de IgG1 o kappa, un codón de terminación y un sitio de restricción EcoRI en 3'.

Las cadenas pesadas humanizada y quimérica se subclonaron en pEE6.4 (Lonza, Basilea, Suiza) a través de los sitios HindIII y EcoRI usando una clonación por PCR In-Fusion™ (Clontech, Mountain View, CA). Las cadenas ligeras kappa humanizada y quimérica se subclonaron en pEE14.4 (Lonza) a través de los sitios HindIII y EcoRI usando una clonación por PCR In-Fusion™.

Las cadenas del anticuerpo humanizado o las cadenas del anticuerpo quimérico se transfectaron temporalmente en células 293T para producir anticuerpo. El anticuerpo bien se purificó, o bien se usó en sobrenadantes de medios de cultivo celular para el posterior análisis *in vitro*. La unión de los anticuerpos quiméricos y humanizados al GDF15 humano se midió como se describe a continuación. Los resultados se resumen en las **Tablas 24-27**.

Cada una de las posibles combinaciones de las regiones variables quiméricas o humanizadas 01G06 de la cadena pesada de la inmunoglobulina y la cadena ligera de una inmunoglobulina se establece a continuación en la **Tabla 14**.

Tabla 14

Nombre del anticuerpo	Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
Hu01G06-1	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Ch01G06 pesada quimérica (SEQ ID NO: 40)
Hu01G06-14	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Hu01G06 IGHV1-18 pesada (SEQ ID NO: 54)
Hu01G06-15	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Hu01G06 IGHV1-69 pesada (SEQ ID NO: 56)
Hu01G06-147	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L pesada (SEQ ID NO: 58)
Hu01G06-148	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S pesada (SEQ ID NO: 60)
Hu01G06-149	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q pesada (SEQ ID NO: 62)
Hu01G06-150	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L pesada (SEQ ID NO: 64)
Hu01G06-151	Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L pesada (SEQ ID NO: 66)
Hu01G06-4	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Ch01G06 pesada quimérica (SEQ ID NO: 40)
Hu01G06-46	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Hu01G06 IGHV1-18 pesada (SEQ ID NO: 54)
Hu01G06-52	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Hu01G06 IGHV1-69 pesada (SEQ ID NO: 56)
Hu01G06-100	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L pesada (SEQ ID NO: 58)
Hu01G06-102	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S pesada (SEQ ID NO: 60)
Hu01G06-101	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q pesada (SEQ ID NO: 62)
Hu01G06-103	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L pesada (SEQ ID NO: 64)
Hu01G06-104	Hu01G06 IGKV1-39 kappa (SEQ ID NO: 90)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L pesada (SEQ ID NO: 66)

(continuación)

Nombre del anticuerpo	Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
Hu01G06-152	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Ch01G06 pesada quimérica (SEQ ID NO: 40)
Hu01G06-71	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Hu01G06 IGHV1-18 pesada (SEQ ID NO: 54)
Hu01G06-77	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Hu01G06 IGHV1-69 pesada (SEQ ID NO: 56)
Hu01G06-110	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L pesada (SEQ ID NO: 58)
Hu01G06-112	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S pesada (SEQ ID NO: 60)
Hu01G06-111	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q pesada (SEQ ID NO: 62)
Hu01G06-113	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L pesada (SEQ ID NO: 64)
Hu01G06-114	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L pesada (SEQ ID NO: 66)
Hu01G06-122	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Hu01G06 IGHV1-18 F1 pesada (SEQ ID NO: 246)
Hu01G06-119	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Hu01G06 IGHV1-18 F2 pesada (SEQ ID NO: 248)
Hu01G06-135	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Hu01G06 IGHV1-69 F1 pesada (SEQ ID NO: 250)
Hu01G06-138	Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I kappa (SEQ ID NO: 92)	Hu01G06 IGHV1-69 F2 pesada (SEQ ID NO: 252)
Hu01G06-153	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Ch01G06 pesada quimérica (SEQ ID NO: 40)
Hu01G06-69	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Hu01G06 IGHV1-18 pesada (SEQ ID NO: 54)
Hu01G06-75	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Hu01G06 IGHV1-69 pesada (SEQ ID NO: 56)
Hu01G06-105	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L pesada (SEQ ID NO: 58)
Hu01G06-107	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S pesada (SEQ ID NO: 60)
Hu01G06-106	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q pesada (SEQ ID NO: 62)
Hu01G06-108	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L pesada (SEQ ID NO: 64)
Hu01G06-109	Hu01G06 IGKV1-39 V48I kappa (SEQ ID NO: 94)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L pesada (SEQ ID NO: 66)
Hu01G06-154	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Ch01G06 pesada quimérica (SEQ ID NO: 40)
Hu01G06-155	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Hu01G06 IGHV1-18 pesada (SEQ ID NO: 54)
Hu01G06-156	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Hu01G06 IGHV1-69 pesada (SEQ ID NO: 56)
Hu01G06-157	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L pesada (SEQ ID NO: 58)
Hu01G06-158	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S pesada (SEQ ID NO: 60)
Hu01G06-159	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q pesada (SEQ ID NO: 62)
Hu01G06-160	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L pesada (SEQ ID NO: 64)
Hu01G06-161	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L pesada (SEQ ID NO: 66)
Hu01G06-130	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Hu01G06 IGHV1-18 F1 pesada (SEQ ID NO: 246)
Hu10G06-127	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Hu01G06 IGHV1-18 F2 pesada (SEQ ID NO: 248)

(continuación)

Nombre del anticuerpo	Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
Hu01G06-143	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Hu01G06 IGHV1-69 F1 pesada (SEQ ID NO: 250)
Hu01G06-146	Hu01G06 IGKV1-39 F2 kappa (SEQ ID NO: 254)	Hu01G06 IGHV1-69 F2 pesada (SEQ ID NO: 252)

Cada una de las posibles combinaciones de las regiones variables químicas o humanizadas 06C11 de la cadena pesada de la inmunoglobulina y la cadena ligera de una inmunoglobulina se establece a continuación en la **Tabla 15**.

5

Tabla 15

Nombre del anticuerpo	Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
Hu06C11-1	Ch06C11 kappa química (SEQ ID NO: 82)	Ch06C11 pesada química (SEQ ID NO: 46)
Hu06C11-7	Ch06C11 kappa química (SEQ ID NO: 82)	HE LM 06C11 IGHV2-70 pesada (SEQ ID NO: 68)
Hu06C11-10	Ch06C11 kappa química (SEQ ID NO: 82)	Hu06C11 IGHV2-5 pesada (SEQ ID NO: 70)
Hu06C11-12	Sh06C11 IGKV1-16 kappa (SEQ ID NO: 96)	Ch06C11 pesada química (SEQ ID NO: 46)
Hu06C11-27	Sh06C11 IGKV1-16 kappa (SEQ ID NO: 96)	HE LM 06C11 IGHV2-70 pesada (SEQ ID NO: 68)
Hu06C11-30	Sh06C11 IGKV1-16 kappa (SEQ ID NO: 96)	Hu06C11 IGHV2-5 pesada (SEQ ID NO: 70)

Cada una de las posibles combinaciones de las regiones variables químicas o humanizadas 14F11 de la cadena pesada de la inmunoglobulina y la cadena ligera de una inmunoglobulina se establece a continuación en la **Tabla 16**.

10

Tabla 16

Nombre del anticuerpo	Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
Hu14F11-1	Ch14F11 kappa química (SEQ ID NO: 86)	Ch14F11 pesada química (SEQ ID NO: 50)
Hu14F11-14	Ch14F11 kappa química (SEQ ID NO: 86)	Sh14F11 IGHV2-5 pesada (SEQ ID NO: 72)
Hu14F11-15	Ch14F11 kappa química (SEQ ID NO: 86)	Sh14F11 IGHV2-70 pesada (SEQ ID NO: 74)
Hu14F11-11	Hu14F11 IGKV1-16 kappa (SEQ ID NO: 98)	Ch14F11 pesada química (SEQ ID NO: 50)
Hu14F11-39	Hu14F11 IGKV1-16 kappa (SEQ ID NO: 98)	Sh14F11 IGHV2-5 pesada (SEQ ID NO: 72)
Hu14F11-47	Hu14F11 IGKV1-16 kappa (SEQ ID NO: 98)	Sh14F11 IGHV2-70 pesada (SEQ ID NO: 74)

Cada una de las posibles combinaciones de las regiones variables químicas 04F08, 06C11 y 14F11 de la cadena pesada de una inmunoglobulina y la cadena ligera de una inmunoglobulina se establece a continuación en la **Tabla 17**.

15

Tabla 17

Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
04F08 kappa química (SEQ ID NO: 80)	Ch06C11 pesada química (SEQ ID NO: 46)
04F08 kappa química (SEQ ID NO: 80)	Ch14F11 pesada química (SEQ ID NO: 50)
Ch06C11 kappa química (SEQ ID NO: 82)	04F08 pesada química (SEQ ID NO: 44)
Ch06C11 kappa química (SEQ ID NO: 82)	Ch14F11 pesada química (SEQ ID NO: 50)
Ch14F11 kappa química (SEQ ID NO: 86)	04F08 pesada química (SEQ ID NO: 44)
Ch14F11 kappa química (SEQ ID NO: 86)	Ch06C11 pesada química (SEQ ID NO: 46)

Cada una de las posibles combinaciones de las regiones variables químicas 01G06 y 08G01 de la cadena pesada de una inmunoglobulina y la cadena ligera de una inmunoglobulina se establece a continuación en la **Tabla 18**.

20

Tabla 18

Región variable de la cadena ligera	Región variable de la cadena pesada
Ch01G06 kappa quimérica (SEQ ID NO: 76)	08G01 pesada quimérica (SEQ ID NO: 48)
08G01 kappa quimérica (SEQ ID NO: 84)	Ch01G06 pesada quimérica (SEQ ID NO: 40)

Las secuencias de ácidos nucleicos y las secuencias de la proteína codificada que definen las regiones variables de los anticuerpos quiméricos y humanizados 01G06, 06C11 y 14F11 se resumen a continuación (las secuencias del péptido de señal amino terminal no se muestran). Las secuencias de las CDR (definición de Kabat) se muestran en negrita y están subrayadas en las secuencias de aminoácidos.

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada quimérica Ch01G06 (SEQ ID NO: 127)

```

1 gaagtgttgt tgcagcagtc agggccggag ttggtaaaac cgggagcgtc ggtgaaaatc
61 ccgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggattgggt gaaacagtcg
121 catgggaaat cgcttgaatg gattgggtcag atcaatccga ataattggagg aatcttcttt
181 aatcagaagt ttaaaggaaa agcgacgctt acagtcgata agtcgtcgaa cacggcgctt
241 atggaagtac ggtcgcttac gtcggaagat acggcgggtct attactgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggactattgg ggacaaggga cgtcggtcac ggtatcgtcg

```

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada quimérica Ch01G06 (SEQ ID NO: 40)

```

1 evllqqsgpe lvkpgasvki pckasgytft dynmdwvkqs hgkslewig inpnnggiff
61 nqkfkqkatl tvdkssntaf mevrsltsed tavyycarea ittvgamdyw gqgtsvtvss

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 (SEQ ID NO: 53)

```

1 caagtgaac ttgtgcagtc ggtgacggaa gtcaaaaagc cgggagcgtc ggtgaaagta
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggactgggt acgacaggca
121 ccggggaaat cgcttgaatg gatcgacagc attaatccga acaatggggg aattttcttt
181 aatcagaagt tcaaaggacg ggcgacgttg acggtcgata catcgacgaa tacggcgat
241 atggaattga ggtcgcttcg ctcggacgat acggcgggtct attactgcgc cagggaggcg
301 atcacgacgg taggggcat ggattattgg ggacagggga cgcttgtgac ggtatcgtcg

```

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 (SEQ ID NO: 54)

```

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewig inpnnggiff
61 nqkfkqratl tvdtstntay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 (SEQ ID NO: 55)

```

1 caagtccagc ttgtccagtc gggagcggaa gtgaagaaac cgggggtcgtc ggtcaaagta
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggattgggt acgacaggct
121 ccgggaaat cattggaatg gattggacag attaatccga ataattgggg tattctcttt
181 aatcaaaagt ttaaaggag ggcgacgttg acggtggaca aatcgacaaa tacggcgat
241 atggaattgt cgtcgcttcg gtcggaggac acggcgggtgt attactgcgc gagggaggcg
301 atcacgacgg tcggggcat ggattattgg ggacagggaa cgcttgtgac ggtatcgtcg

```

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 (SEQ ID NO: 56)

```

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewig inpnnggiff
61 nqkfkqratl tvdkstntay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L (SEQ ID NO: 57)

ES 2 791 183 T3

1 caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt
181 aatcagaaat tcaaaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L (SEQ ID NO: 58)

5

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewm~~g~~g inpnnggiff
61 nqkfkgrrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtltvtss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S (SEQ ID NO: 59)

10

1 caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt
181 aatcagaaat tccaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S (SEQ ID NO: 60)

15

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewm~~g~~g inpnnggiff
61 nqkfggrrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtltvtss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q (SEQ ID NO: 61)

20

1 caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt
181 aatcagaaat tccaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q (SEQ ID NO: 62)

25

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewm~~g~~g inpnnggiff
61 nqkfggrrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtltvtss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L (SEQ ID NO: 63)

30

1 caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtc
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctggcagag gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatggggg aatctttttc
181 aatcagaagt ttaaagggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat
241 atggagtgtg cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gagggaaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L (SEQ ID NO: 64)

35

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewm~~g~~g inpnnggiff
61 nqkfkgrrvtl tadtststay melsslrdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtltvtss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L (SEQ ID NO: 65)

1 caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataattgggg aatctttttc
181 aatcagaagt ttcaggggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat
241 atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gaggggaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L (SEQ ID NO: 66)

1 qvqlvqsgae vkkpgssvk sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmgg inpnnggiff
61 ngkfqqrvtl tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 (SEQ ID NO: 245)

1 caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtgc
61 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgttttagc gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccgt acaatcacct gatctttctt
181 aatcagaaat tccaggggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggagggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 (SEQ ID NO: 246)

1 qvqlvqsgae vkkpgasvk sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmgg inpynhliff
61 ngkfqqrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 (SEQ ID NO: 247)

1 caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtgc
61 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgttttagc gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataattggact gatctttctt
181 aatcagaaat tccaggggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggagggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 (SEQ ID NO: 248)

1 qvqlvqsgae vkkpgasvk sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmgg inpnngliff
61 ngkfqqrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 (SEQ ID NO: 249)

1 caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataattgggt gatctttttc
181 aatcagaagt ttaaaggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat
241 atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gaggggaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 (SEQ ID NO: 250)

1 qvqlvqsgae vkkpgssvk sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewm~~g~~ inpnngliff
61 nqkfkgrrvtl tadtststay melsslrse~~d~~ tavyycarea ittvgamdyw gqgtltvtss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 (SEQ ID NO: 251)

5

1 caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg
61 tcgtgtaaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt ggcacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccgt acaatcacct gatctttttc
181 aatcagaagt ttaaagggag ggtaacgctg acggcggata aaagcagtc aacggcgat
241 atggagtgtg cgtcgttgcg gtcggaggac acggcggctt attactgcgc gagggaaagc
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 (SEQ ID NO: 252)

1 qvqlvqsgae vkkpgssvk sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewm~~g~~ inpnhliff
61 nqkfkgrrvtl tadtststay melsslrse~~d~~ tavyycarea ittvgamdyw gqgtltvtss

10

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada química Ch06C11 (SEQ ID NO: 129)

1 caggtgacac tcaaagaatc aggaccggga atccttcagc ccagccagac cttgtcgtg
61 acttggttcgt tctccggtt cagcctgaat acttatggga tgggtgtgtc atggatcagg
121 caaccgtccg ggaaaggatt ggagtggctc gcgcacatct actgggacga tgacaaacgc
181 tacaatcctt cgctgaagag ccgattgacg atttccaagg atgcctcgaa caaccgggta
241 tttcttaaga tcacgtcggg cgatacggca gacacggcga cctattactg cgccaaaga
301 gggtacgatg actattgggg atattggggc caggggacac tcgtcacaat ttcagct

15

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada química Ch06C11 (SEQ ID NO: 46)

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlls tcsfsgfsln tygmgswir qpsgkglewl ahiywdddkr
61 ynpslksrlt iskdasnrv flkitsvdtat dytycar gyddywgyw ggtltvtisa

20

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 (SEQ ID NO: 67)

1 caggtgactt tgaaagaatc cgggtccgca ttggtaaagc caaccagac acttacgctc
61 acatgtacat tttccggatt cagcttgaac acttacggga tgggagtgtc gtggattcgg
121 caacctccg ggaaggctct ggagtggctg gcgcacatct actgggatga tgacaaaagg
181 tataaccctt cacttaaaac gagactgacg atctcgaagg acacaagcaa gaatcaggctc
241 gtcctcacga ttacgaatgt agaccgggtg gatactgccg tctattactg cgcgcaacgc
301 gggtatgatg actactgggg atattggggc cagggcacc tcgtgacat ctcgtca

25

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 (SEQ ID NO: 68)

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsln tygmgswir qppgkalewl ahiywdddkr
61 ynpslktrlt iskdtknqv vltitnvdpt dtavyycarr gyddywgyw ggtltvtiss

30

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5 (SEQ ID NO: 69)

1 caagtaacgc tcaaggagtc cggaccacc ttgggtgaagc cgacgcagac cttgactctt
61 acgtgcactt tctcggggtt ttcactgaat acgtacggga tgggtgtctc atggatcagg
121 caacctccg ggaaggatt ggaatggctg gcgcacatct actgggatga cgataagaga
181 tataaccctt gcctcaagtc gcggctcacc attacaaaag atacatcgaa aaatcaggctc
241 gtacttacta tcacgaacat ggaccgggtg gacacagcaa catattactg tgcccagcgc
301 ggctatgacg attattgggg ttactgggga cagggaaacac tggtcacggg gtccagc

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5 (SEQ ID NO: 70)

1 qvtlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsls tygm~~g~~vswir qppgkglewl ahiywdddkr
 61 ynpslksrilt itkdtstknqv vltitnmdpv dtatyycar gyddywgywg qgtlvtvss

5 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada quimérica Ch14F11 (SEQ ID NO: 131)

1 caggtcacgc tgaagagtc aggtcccga atccttcaac cttcgagac attgtcactc
 61 acatgttct tctccgggtt ctgctctcg acttatggca tgggtgtagg atggattcgg
 121 cagcccagcg ggaaggggt tgaagtgttg gcggatatct ggtgggacga cgacaaatac
 181 tacaatccga gctgaagtc ccgctcacc atttcgaaag atacgtcacc aaacgaagtc
 241 tttttgaaga tcgcatcgt ggacacggcg gatacagcga cgtattactg cgccagaagg
 301 ggacactaca gcgcaatgga ttattgggga caggggacct cgtgactgt gtcgtcc

10 Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada quimérica Ch14F11 (SEQ ID NO: 50)

1 qvtlkesgpg ilqpsqtlsl tcsfsgfsls tygm~~g~~vgwir qpsgkglewl adiwdddky
 61 ynpslksrilt iskdtssnev flkiaivdta dtatyycar r ghysamdywg qgtsvtvss

15 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5 (SEQ ID NO: 71)

1 cagatcactt tgaagaaaag cggaccgacc ttggtcaagc ccacacaaac cctcacgctc
 61 acgtgtacat tttcggggtt ctgctttca acttacggga tgggagtagg gtggattcgc
 121 cagccgcctg gtaaagcgtt ggagtggctt gcagacatct ggtgggacga cgataagtac
 181 tataatccct cgctcaagtc cagactgacc atcacgaaag atacgagcaa gaaccaggtc
 241 gtgctgacaa tgactaacat ggaccagtg gatacggcta catattactg cgccaggcgg
 301 ggtcactact cagcgatgga ttattggggc cagggaaac tggtaacggt gtcgtcc

20 Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5 (SEQ ID NO: 72)

1 qitlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsls tygm~~g~~vgwir qppgkalewl adiwdddky
 61 ynpslksrilt itkdtstknqv vltmtnmdpv dtatyycar r ghysamdywg qgtlvtvss

25 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-70 (SEQ ID NO: 73)

1 caagtgactc tcaaggagtc cggaccgccc ctggtcaaac caacgcagac actgacgctc
 61 acatgcacct tcagcggatt ttggttgtca acgtacggca tgggtgtggg gtggattcgc
 121 cagcctccgg ggaagccct tgaatggttg gcggacatct ggtgggatga tgacaagtac
 181 tataatccct cacttaagtc acggttgacg atctcgaaag acaccagcaa gaaccaggta
 241 gtgctgacaa tgactaacat ggaccgggtc gatacagcgg tctactattg tgctagaagg
 301 ggacactact ccgcaatgga ttattggggg caggggacgc tcgtaaccgt gtcgtcg

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-70 (SEQ ID NO: 74)

30 1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsls tygm~~g~~vgwir qppgkalewl adiwdddky
 61 ynpslksrilt iskdtstknqv vltmtnmdpv dtavyycar r ghysamdywg qgtlvtvss

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa quimérica Ch01G06 (SEQ ID NO: 133)

1 gacatccaaa tgaccagtc acccgcgagc ctttcggcgt cggtcggaga aacggtcacg
 61 atcacgtgcc ggacatcaga gaatctccat aactacctcg cgtggatatca acagaagcag
 121 gggaagtcgc ccagttgct tgtatacgat gcgaaaacgt tggcggatgg ggtgccgtcc
 181 agattctcgg gatcgggctc ggggacgcag tactcgctca agatcaattc gctgcagccg
 241 gaggactttg ggtcgtacta ttgtcagcat ttttggtcat caccgtatac atttgagagt
 301 ggaacgaaac ttgagattaa g

35

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa quimérica Ch01G06 (SEQ ID NO: 76)

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd aktladgvps
 61 rfsqsgsgtgq yslkinslqp edfsgsyycqh fwsspytfgg gtkleik

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 (SEQ ID NO: 89)

1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgctcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
 61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
 121 gggaagtcac cgaaactcct tgtctacgat gcgaaaacgc tggcggtatgg agtgccgtcg
 181 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgetta cgatctcatc gctccagccc
 241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
 301 gggaccaagt tggaaatcaa g

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 (SEQ ID NO: 90)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspkllvyd aktladgvps
 61 rfsqsgsgtd ytltisslqp edfatyyycqh fwsspytfgg gtkleik

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I (denominada también en el presente documento región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 FI; SEQ ID NO: 91)

1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgctcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
 61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
 121 gggaaggccc cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggtatgg agtgccgtcg
 181 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgetta cgatctcatc gctccagccc
 241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
 301 gggaccaagt tggaaatcaa g

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I (denominada también en el presente documento región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 FI; SEQ ID NO: 92)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkapklliyd aktladgvps
 61 rfsqsgsgtd ytltisslqp edfatyyycqh fwsspytfgg gtkleik

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 V48I (SEQ ID NO: 93)

1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgctcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
 61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
 121 gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggtatgg agtgccgtcg
 181 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgetta cgatctcatc gctccagccc
 241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
 301 gggaccaagt tggaaatcaa g

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 V48I (SEQ ID NO: 94)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklliyd aktladgvps
 61 rfsqsgsgtd ytltisslqp edfatyyycqh fwsspytfgg gtkleik

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 F1 (denominada también en el presente documento región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I; SEQ ID NO: 91)

ES 2 791 183 T3

```
1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgctg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
121 gggaaggccc cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgctg
181 agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
301 gggaccaagt tggaaatcaa g
```

5 Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 F1 (denominada también en el presente documento región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I; SEQ ID NO: 92)

```
1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkapklliyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyycqh fwsspytfgq gtleik
```

10 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 F2 (SEQ ID NO: 253)

```
1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgctg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
121 gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgctg
181 agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgg acccctacac atttgggcag
301 gggaccaagt tggaaatcaa g
```

15 Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Hu01G06 IGKV1-39 F2 (SEQ ID NO: 254)

```
1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklliyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyycqh fwsdpytfgq gtleik
```

20 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa quimérica Ch06C11 (SEQ ID NO: 135)

```
1 gatatcgta tgaccagtc ccagaagtgc atgtcaactt cagtgggaga cagagtgtcc
61 gtcacatgta aagcctcgca aaatgtggga accaacgtag cgtggttcca gcagaacct
121 ggccaatcac cgaaggcact gatctactcg gccagctata ggtactcggg agtaccagat
181 cggtttacgg ggtcggggag cgggacggac ttatcctca ctatttccaa tgtccagtcg
241 gaggaccttg cggaataact ctgccagcag tataacaact atccctcac gtttggtgct
301 ggtacaaaat tggagttgaa g
```

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa quimérica Ch06C11 (SEQ ID NO: 82)

25

```
1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvawfqqkp gqspkaliys asyrysgvpd
61 rftgsgsgtd filtisnvqs edlaeyfcqg ynnypltfga gtleik
```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Sh06C11 IGKV1-16 (SEQ ID NO: 95)

```
1 gacatccaaa tgaccacatc gccctcctcc ctctccgcat cagttagggga ccgcgtcaca
61 attacttgca aagcgtcgca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtggttcca gcagaagccc
121 ggaaaagctc cgaagagctt gatctactcg gccatata ggtattcggg tgtgcagagc
181 cggtttagcg ggtcggggtc aggtactgat ttacgctca caatttcac gttgcagcca
241 gaagatttcg ccacatatta ctgtcagcag tacaacaatt accctctgac gttcggccag
301 ggaaccaaac ttgagatcaa g
```

30

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Sh06C11 IGKV1-16 (SEQ ID NO: 96)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvawfqqkp gkapksliys asyrysgvps
61 rfsgsgsgtd fttlisslqp edfatyyccgg ynnypltfgq gtkleik

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa quimérica Ch14F11 (SEQ ID NO: 137)

1 gacatcgtga tgacacagtc acagaaattc atgtccacat ccgtcgggtga tagagtatcc
61 gtcacgtgta aggcctcgca aaacgtagga actaatgtgg cgtgggtatca acagaagcca
121 ggacagtcac ccaaagcact catctacagc cctcatatc ggtacagcgg ggtgccggac
181 aggttcacgg gatcggggag cgggaccgat ttactactga ccatttcgaa tgtccagtcg
241 gaggaccttg cggaataactt ctgccagcag tataactcgt accctcacac gtttgagggt
301 ggactaagt tggagatgaa a

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa quimérica Ch14F11 (SEQ ID NO: 86)

1 divmtsqskf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvawfqqkp gqspkaliys psyrysgvpd
61 rftgsgsgtd fttlissnvqs edlaeyfcgg ynsyphtfgg gtklemk

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región variable de la cadena kappa Hu14F11 IGKV1-16 (SEQ ID NO: 97)

1 gatataccaga tgacacagtc accctcgctg ctctcagctt ccgtaggcga cagggtcact
61 attacgtgta aagcatcaca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtgggtttca gcagaagccc
121 gggaagagcc ccaaagcgt tatctactcc ccgtcgtatc ggtattccgg tgtgccaaagc
181 agattttcgg ggtcaggttc gggaactgac ttaccctga ccattcgtc cctccaaccg
241 gaagatttcg ccacgtactt ctgccagcag tacaacagct atcctcacac attcggacaa
301 gggacaaaagt tggagattaa a

Secuencia de proteínas que define la región variable de la cadena kappa Hu14F11 IGKV1-16 (SEQ ID NO: 98)

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvawfqqkp gkspkaliys psyrysgvps
61 rfsgsgsgtd fttlisslqp edfatyfcgg ynsyphtfgq gtkleik

Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de la cadena pesada de una inmunoglobulina para los anticuerpos producidos en el Ejemplo 13 están alineadas en la **FIG. 19**. Las secuencias del péptido de señal amino terminal (para la apropiada expresión/secreción) no se muestran. La CDR₁, la CDR₂ y la CDR₃ (definición de Kabat) están identificadas por recuadros. La **FIG. 20** muestra una alineación de las secuencias individuales de la CDR₁, de la CDR₂ y de la CDR₃ para cada una de las secuencias de la región variable mostradas en la **FIG. 19**.

Las secuencias de aminoácidos que definen las regiones variables de la cadena ligera de una inmunoglobulina para los anticuerpos del Ejemplo 13 están alineadas en la **FIG. 21**. Las secuencias del péptido de señal amino terminal (para la apropiada expresión/secreción) no se muestran. La CDR₁, la CDR₂ y la CDR₃ están identificadas por recuadros. La **FIG. 22** muestra una alineación de las secuencias individuales de la CDR₁, de la CDR₂ y de la CDR₃ para cada una de las secuencias de la región variable mostradas en la **FIG. 21**.

La **Tabla 19** es una gráfica de concordancia que muestra la SEQ ID NO. de cada secuencia analizada en este Ejemplo.

Tabla 19

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
127	Región variable de la cadena pesada Ch01G06 quimérica-ácido nucleico
40	Región variable de la cadena pesada Ch01G06 quimérica-proteína
1	CDR ₁ quimérica de la región variable Ch01G06
7	CDR ₂ quimérica de la región variable Ch01G06
15	CDR ₃ quimérica de la región variable Ch01G06
53	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18-ácido nucleico
54	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18
7	CDR ₂ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18

(continuación)

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
15	CDR ₃ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18
55	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69-ácido nucleico
56	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69
7	CDR ₂ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69
15	CDR ₃ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69
57	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L-ácido nucleico
58	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L
7	CDR ₂ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L
15	CDR ₃ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L
59	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S-ácido nucleico
60	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S
13	CDR ₂ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S
15	CDR ₃ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S
61	Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q
62	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q
13	CDR ₂ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q
15	CDR ₃ de la región variable Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q
63	Región variable de la cadena pesada-ácido nucleico Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L
64	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L
7	CDR ₂ de la región variable Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L
15	CDR ₃ de la región variable Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L
65	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L-ácido nucleico
66	Región variable de la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L
13	CDR ₂ de la región variable Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L
15	CDR ₃ de la región variable Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L
245	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1-ácido nucleico
246	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18 F1
236	CDR ₂ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18 F1
15	CDR ₃ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18 F1
247	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2-ácido nucleico
248	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18 F2
237	CDR ₂ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18 F2
15	CDR ₃ de la región variable Hu01G06 IGHV1-18 F2
259	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1-ácido nucleico
250	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69 F1
238	CDR ₂ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69 F1
15	CDR ₃ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69 F1
251	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2-ácido nucleico
252	Región variable de la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2-proteína
1	CDR ₁ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69 F2
239	CDR ₂ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69 F2
15	CDR ₃ de la región variable Hu01G06 IGHV1-69 F2

(continuación)

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
129	Región variable de la cadena pesada Ch06C11 quimérica-ácido nucleico
46	Región variable de la cadena pesada Ch06C11 quimérica-proteína
4	CDR ₁ quimérica de la región variable Ch06C11
9	CDR ₂ quimérica de la región variable Ch06C11
18	CDR ₃ quimérica de la región variable Ch06C11
67	Región variable de la cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70-ácido nucleico
68	Región variable de la cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70-proteína
4	CDR ₁ de la región variable HE LM 06C11 IGHV2-70
14	CDR ₂ de la región variable HE LM 06C11 IGHV2-70
18	CDR ₃ de la región variable HE LM 06C11 IGHV2-70
69	Región variable de la cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5-ácido nucleico
70	Región variable de la cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5-proteína
4	CDR ₁ de la región variable Hu06C11 IGHV2-5
9	CDR ₂ de la región variable Hu06C11 IGHV2-5
18	CDR ₃ de la región variable Hu06C11 IGHV2-5
131	Región variable de la cadena pesada Ch14F11 quimérica-ácido nucleico
50	Región variable de la cadena pesada Ch14F11 quimérica-proteína
5	CDR ₁ quimérica de la región variable Ch 14F11
11	CDR ₂ quimérica de la región variable Ch14F11
19	CDR ₃ quimérica de la región variable Ch14F11
71	Región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5-ácido nucleico
72	Región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5-proteína
5	CDR ₁ de la región variable Sh14F11 IGHV2-5
11	CDR ₂ de la región variable Sh14F11 IGHV2-5
19	CDR ₃ de la región variable Sh14F11 IGHV2-5
73	Región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-70-ácido nucleico
74	Región variable de la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-70-proteína
5	CDR ₁ de la región variable Sh14F11 IGHV2-70
11	CDR ₂ de la región variable Sh14F11 IGHV2-70
19	CDR ₃ de la región variable Sh14F11 IGHV2-70
133	Región variable de la cadena ligera (kappa)quimérica Ch01G06-ácido nucleico
76	Región variable de la cadena ligera (kappa)quimérica Ch01G06-proteína
21	CDR ₁ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch01G06
26	CDR ₂ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch01G06
32	CDR ₃ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch01G06
89	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39-ácido nucleico
90	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39-proteína
21	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39
26	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39
32	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39
91	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I-ácido nucleico
92	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I-proteína
21	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I
26	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I
32	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I
93	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 V48I-ácido nucleico
94	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 V48I-proteína
21	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 V48I
26	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 V48I
32	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 V48I
91	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F1-ácido nucleico
92	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F1-proteína
21	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F1

(continuación)

SEQ. ID NO.	Ácido nucleico o proteína
26	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F1
32	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F1
253	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F2-ácido nucleico
254	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F2-proteína
21	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F2
26	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F2
244	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Hu01G06 IGKV1-39 F2
135	Región variable de la cadena ligera (kappa) quimérica Ch06C11-ácido nucleico
82	Región variable de la cadena ligera (kappa) quimérica Ch06C11-proteína
23	CDR ₁ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch06C11
28	CDR ₂ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch06C11
35	CDR ₃ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch06C11
95	Región variable de la cadena ligera (kappa) Sh06C11 IGKV1-16-ácido nucleico
96	Región variable de la cadena ligera (kappa) Sh06C11 IGKV1-16-proteína
23	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Sh06C11 IGKV1-16
28	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Sh06C11 IGKV1-16
35	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Sh06C11 IGKV1-16
137	Región variable de la cadena ligera (kappa) quimérica Ch14F11-ácido nucleico
86	Región variable de la cadena ligera (kappa) quimérica Ch14F11-proteína
23	CDR ₁ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch14F11
30	CDR ₂ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch14F11
36	CDR ₃ quimérica de la cadena ligera (kappa) Ch14F11
97	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu14F11 IGKV1-16-ácido nucleico
98	Región variable de la cadena ligera (kappa) Hu14F11 IGKV1-16-proteína
23	CDR ₁ de la cadena ligera (kappa) Hu14F11 IGKV1-16
30	CDR ₂ de la cadena ligera (kappa) Hu14F11 IGKV1-16
36	CDR ₃ de la cadena ligera (kappa) Hu14F11 IGKV1-16

Las secuencias de las CDR de la cadena pesada del anticuerpo monoclonal humanizado (definiciones de Kabat, Chothia e IMGT) se muestran en la **Tabla 20**.

Tabla 20

Kabat				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO: de la región variable
Ch01G06 quimérica,	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	40
Hu01G06 IGHV1-18	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	54
Hu01G06 IGHV1-69	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	56
Sh01G06 IGHV1-18 M69L	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	58
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 13)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	60
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 13)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	62
Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 7)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	64
Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGGIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 13)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	66
Hu01G06 IGHV1-18 F1	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNYHLIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 236)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	246
Hu01G06 IGHV1-18 F2	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGLIFFNQKFQG (SEQ ID NO: 237)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	248
Hu01G06 IGHV1-69 F1	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPNNGLIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 238)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	250

(continuación)

Kabat				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO: de la región variable
Hu01G06 IGHV1-69 F2	DYNMD (SEQ ID NO: 1)	QINPYNHLIFFNQKFKG (SEQ ID NO: 239)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	252
Ch06C11 quimérica,	TYGMGVS (SEQ ID NO: 4)	HIYWDDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO: 9)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	46
HE LM 06C11 IGHV2- 70	TYGMGVS (SEQ ID NO: 4)	HIYWDDDDKRYNPSLKT (SEQ ID NO: 14)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	68
Hu06C11 IGHV2-5	TYGMGVS (SEQ ID NO: 4)	HIYWDDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO: 9)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	70
Ch14F11 quimérica,	TYGMGVG (SEQ ID NO: 5)	DIWWDDDDKYNPSLKS (SEQ ID NO: 11)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	50
Sh14F11 IGHV2-5	TYGMGVG (SEQ ID NO: 5)	DIWWDDDDKYNPSLKS (SEQ ID NO: 11)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	72
Sh14F11 IGHV2-70	TYGMGVG (SEQ ID NO: 5)	DIWWDDDDKYNPSLKS (SEQ ID NO: 11)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	74
Chothia				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO: de la región variable
Ch01G06 quimérica,	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	40
Hu01G06 IGHV1-18	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	54
Hu01G06 IGHV1-69	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	56
SM1G06 IGHV1-18 M69L	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	58
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	60
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	62
Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L	GYTFSDY (SEQ ID NO: 234)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	64
Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L	GYTFSDY (SEQ ID NO: 234)	NPNNGG (SEQ ID NO: 143)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	66
Hu01G06 IGHV1-18 F1	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPYNHL (SEQ ID NO: 240)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	246
Hu01G06 IGHV1-18 F2	GYTFTDY (SEQ ID NO: 38)	NPNNGL (SEQ ID NO: 241)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	248
Hu01G06 IGHV1-69 F1	GYTFSDY (SEQ ID NO: 234)	NPNNGL (SEQ ID NO: 241)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	250
Hu01G06 IGHV1-69 F2	GYTFSDY (SEQ ID NO: 234)	NPYNHL (SEQ ID NO: 240)	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 15)	252
Ch06C11 quimérica,	GFSLNTYGM (SEQ ID NO: 132)	YWDDD (SEQ ID NO: 145)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	46
HE LM 06C11 IGHV2- 70	GFSLNTYGM (SEQ ID NO: 132)	YWDDD (SEQ ID NO: 145)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	68
Hu06C11 IGHV2-5	GFSLNTYGM (SEQ ID NO: 132)	YWDDD (SEQ ID NO: 145)	RGYDDYWGY (SEQ ID NO: 18)	70
Ch14F11 quimérica,	GFSLSTYGM (SEQ ID NO: 130)	WWDDD (SEQ ID NO: 146)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	50
Sh14F11 IGHV2-5	GFSLSTYGM (SEQ ID NO: 130)	WWDDD (SEQ ID NO: 146)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	72
Sh14F11 IGHV2-70	GFSLSTYGM (SEQ ID NO: 130)	WWDDD (SEQ ID NO: 146)	RGHYSAMDY (SEQ ID NO: 19)	74

(continuación)

IMGT				
	CDR1	CDR2	CDR3	SED ID NO: de la región variable
Ch01G06 quimérica,	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	40
Hu01G06 IGHV1-18	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	54
Hu01G06 IGHV1-69	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	56
Sh01G06 IGHV1-18 M69L	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	58
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	60
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	62
Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L	GYTFSDYN (SEQ ID NO: 235)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	64
Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L	GYTFSDYN (SEQ ID NO: 235)	INPNNGGI (SEQ ID NO: 148)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	66
Hu01G06 IGHV1-18 F1	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNHLLI (SEQ ID NO: 242)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	246
Hu01G06 IGHV1-18 F2	GYTFTDYN (SEQ ID NO: 136)	INPNHLLI (SEQ ID NO: 243)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	248
Hu01G06 IGHV1-69 F1	GYTFSDYN (SEQ ID NO: 235)	INPNHLLI (SEQ ID NO: 243)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	250
Hu01G06 IGHV1-69 F2	GYTFSDYN (SEQ ID NO: 235)	INPNHLLI (SEQ ID NO: 242)	AREAITTVGAMDY (SEQ ID NO: 154)	252
Ch06C11 quimérica,	GFSLNLYGMG (SEQ ID NO: 141)	IYWDDDK (SEQ ID NO: 150)	AQRGYDDYWG (SEQ ID NO: 157)	46
HE LM 06C11 IGHV2-70	GFSLNLYGMG (SEQ ID NO: 141)	IYWDDDK (SEQ ID NO: 150)	AQRGYDDYWG (SEQ ID NO: 157)	68
Hu06C11 IGHV2-5	GFSLNLYGMG (SEQ ID NO: 141)	IYWDDDK (SEQ ID NO: 150)	AQRGYDDYWG (SEQ ID NO: 157)	70
Ch14F11 quimérica,	GFSLNLYGMG (SEQ ID NO: 140)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 152)	ARRGHYSAMDY (SEQ ID NO: 158)	50
Sh14F11 IGHV2-5	GFSLNLYGMG (SEQ ID NO: 140)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 152)	ARRGHYSAMDY (SEQ ID NO: 158)	72
Sh14F11 IGHV2-70	GFSLNLYGMG (SEQ ID NO: 140)	IWWDDDK (SEQ ID NO: 152)	ARRGHYSAMDY (SEQ ID NO: 158)	74

Las secuencias de las CDR de la cadena ligera kappa del anticuerpo monoclonal humanizado (definiciones de Kabat, Chothia e IMGT) se muestran en la **Tabla 21**.

Tabla 21

Kabat/Chothia				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO: de la región variable
Ch01G06 quimérica,	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	76
Hu01G06 IGKV1-39	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	90
Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I (conocida también como Hu01G06 IGKVI-39 F1)	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	92
Hu01G06 IGKV1-39 V48I	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	94
Hu01G06 IGKV1-39 F1 (conocida también como Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I)	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSPPYT (SEQ ID NO: 32)	92

(continuación)

Kabat/Chothia				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO: de la región variable
Hu01G06 IGKV1-39 F2	RTSENHNYLA (SEQ ID NO: 21)	DAKTLAD (SEQ ID NO: 26)	QHFWSDPYT (SEQ ID NO: 244)	254
Ch06C11 quimérica,	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SASYRYS (SEQ ID NO: 28)	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 35)	82
Sh06C11 IGKV1-16	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SASYRYS (SEQ ID NO: 28)	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 35)	96
Ch14F11 quimérica,	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SPSYRYS (SEQ ID NO: 30)	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 36)	86
Hu14F11 IGKV1-16	KASQNVGTNVA (SEQ ID NO: 23)	SPSYRYS (SEQ ID NO: 30)	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 36)	98
IMGT				
	CDR1	CDR2	CDR3	SEQ ID NO: de la región variable
Ch01G06 quimérica,	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSSPYT (SEQ ID NO: 32)	76
Hu01G06 IGKV1-39	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSSPYT (SEQ ID NO: 32)	90
Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I (conocida también como Hu01G06 IGKV1-39 F1)	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSSPYT (SEQ ID NO: 32)	92
Hu01G06 IGKV1-39 V48I	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSSPYT (SEQ ID NO: 32)	94
Hu01G06 IGKV1-39 F1 (conocida también como Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I)	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSSPYT (SEQ ID NO: 32)	92
Hu01G06 IGKV1-39 F2	ENLHNY (SEQ ID NO: 160)	DAK	QHFWSDPYT (SEQ ID NO: 244)	254
Ch06C11 quimérica,	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SAS	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 35)	82
Sh06C11 IGKV1-16	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SAS	QQYNNYPLT (SEQ ID NO: 35)	96
Ch14F11 quimérica,	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SPS	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 36)	86
Hu14F11 IGKV1-16	QNVGTN (SEQ ID NO: 162)	SPS	QQYNSYPHT (SEQ ID NO: 36)	98

Para crear las secuencias completas de la cadena pesada o kappa quiméricas y humanizadas del anticuerpo, cada secuencia variable anterior se combina con su respectiva región constante humana. Por ejemplo, una cadena pesada completa comprende una secuencia variable pesada seguida por una secuencia constante de la cadena pesada de la IgG1 humana. Una cadena kappa completa comprende una secuencia variable kappa seguida por una secuencia constante de la cadena ligera kappa humana.

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 171)

ES 2 791 183 T3

```

1  gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
61  ggcaactgcag cactcggtcg cctcgtaacg gattatcttc cagagccagt aaccgtgagc
121  tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
181  ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
241  tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaag tcgataagcg ggtggaaccc
301  aagagctgcg acaagaactca cacttgctcc ccatgccctg ccctgaact tctgggcggt
361  cccagcgtct ttttggtccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
421  gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagaggtaa gttcaactgg
481  tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
541  agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
601  gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
661  aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
721  atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaa gcttctaccc cagcgacatc
781  gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
841  ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg
901  cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
961  cagaagtcac tgagcctgag cccagggaa

```

Secuencia de proteínas que define la región constante de la cadena pesada de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 172)

```

1  astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
61  glyslssvvt vpssslgtqt yicvnvhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
121  psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
181  styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
241  mtknqvsltc lvkgfyfpsi avewesngqp ennykttppv ldsgsfly skltvdksrw
301  qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispkg

```

5

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la región constante de la cadena ligera kappa humana (SEQ ID NO: 173)

```

1  cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaagc
61  ggtactgcct ctgtcgatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taagtgtagc
121  tggaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac
181  agcaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa
241  aaacacaagg tatacgctg cgaggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgtcaccaag
301  tccttcaata ggggcqaatg t

```

10

Secuencia de proteínas que define la región constante de la cadena ligera kappa humana (SEQ ID NO: 174)

```

1  rtvaapsvfi fppsdeqlks gtasvclln nfypreakvq wkvdnalqsg nsqesvteqd
61  skdstyslss tltlskadye khkvacyevt hqglsspvtk sfnrgec

```

- 15 Las siguientes secuencias representan la secuencia completa real o contemplada de la cadena pesada y ligera (es decir, que contienen las secuencias de ambas regiones variable y constante) para cada anticuerpo descrito en este Ejemplo. Las secuencias de señal para la apropiada secreción de los anticuerpos (por ejemplo, las secuencias de señal en el extremo 5' de las secuencias de ADN o en el extremo amino terminal de las secuencias de la proteína) no se muestran en las secuencias completas de la cadena pesada y ligera divulgadas en el presente documento y
- 20 no están incluidas en la proteína final secretada. Tampoco se muestran los codones de terminación para la terminación de la traducción requeridos en el extremo 3' de las secuencias de ADN. En la pericia habitual de la técnica está la selección de una secuencia de señal y/o de un codón de terminación para la expresión de las secuencias completas divulgadas de la cadena pesada y de la cadena ligera de la inmunoglobulina. También se contempla que las secuencias de la región variable puedan estar ligadas a otras secuencias de la región constante
- 25 para producir las cadenas pesada y ligera activas completas de la inmunoglobulina.

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada quimérica Ch01G06 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 175)

ES 2 791 183 T3

```

1  gaagtgttgt  tgcagcagtc  agggccggag  ttggtaaaac  cgggagcgtc  ggtgaaaatc
61  ccgtgcaaag  cgtcggggta  tacgtttacg  gactataaca  tggattgggt  gaaacagtcg
121 catgggaaat  cgcttgaatg  gattggtcag  atcaatccga  ataatggagg  aatcttcttt
181 aatcagaagt  ttaaaggaaa  agcgacgctt  acagtcgata  agtcgtcgaa  cacggcgttc
241 atggaagtac  ggtcgcttac  gtcggaagat  acggcggtct  attactgtgc  gagggaggcg
301 attacgacgg  tgggagcgat  ggactattgg  ggacaaggga  cgtcggtcac  ggtatcgtcg
361 gcctcaacaa  aaggaccaag  tgtgttccca  ctgccccta  gcagcaagag  tacatccggg
421 ggactgcag  cactcggctg  cctcgtaag  gattattttc  cagagccagt  aaccgtgagc
481 tggaacagtg  gagcactcac  ttctggtgtc  catacttttc  ctgctgtcct  gcaaagctct
541 ggctgtact  cactcagctc  cgctgtgacc  gtgccatctt  catctctggg  cactcagacc
601 tacatctgta  atgtaaacca  caagcctagc  aatactaagg  tcgataagcg  ggtggaaccc
661 aagagctgcg  acaagactca  cacttgctcc  ccattgccctg  cccctgaact  tctgggcggt
721 cccagcgtct  ttttgttccc  accaaagcct  aaagatactc  tgatgataag  tagaacaccc
781 gaggtgacat  gtgttggtgt  agacgtttcc  cacgaggacc  cagaggttaa  gttcaactgg
841 tacgttgatg  gagtcgaagt  acataatgct  aagaccaagc  ctagagagga  gcagtataat
901 agtacatacc  gtgtagtcag  tgttctcaca  gtgctgcacc  aagactggct  caacggcaaa
961 gaatacaaat  gcaaagtgtc  caacaaagca  ctcccagccc  ctatcgagaa  gactattagt
1021 aaggcaaagg  ggcagcctcg  tgaaccacag  gtgtacactc  tgccacccag  tagagaggaa
1081 atgacaaaga  accaagtctc  attgacctgc  ctggtgaaag  gcttctaccc  cagcgacatc
1141 gccgttgagt  gggagagtaa  cggtcagcct  gagaacaatt  acaagacaa  cccccagtg
1201 ctggatagtg  acgggtcttt  ctttctgtac  agtaagctga  ctgtggacaa  gtcccgttg
1261 cagcagggta  acgtcttcag  ctgttcgtg  atgcacgagg  cattgcacaa  ccactacacc
1321 cagaagtcac  tgagcctgag  cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada quimérica Ch01G06 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 176)

5

```

1  evllqqsgpe  lvkpgasvki  pckasgytft  dynmdwvkqs  hgkslewigq  inpnnggiff
61  nqkfkkgatl  tvdkssntaf  mevrsltsed  tavyycarea  ittvgamdyw  gqgtsvtvss
121 astkgpsvfp  lapsskstsg  gtaalgclvk  dyfpepvtvs  wnsгалtsgv  htfpavllqs
181 glyslssvvt  vpssslgtqt  yicnvnhkps  ntkvdkrvep  kscdkthtcp  pcpapellgg
241 psvflfppkp  kdtlmisrtp  evtcvvvdvs  hedpevkfnw  yvdgvevhna  ktkpreeqyn
301 styrvsvlt  vlhqdwlngk  eykckvsnka  lpapiektis  kakgqprepq  vytlppsree
361 mtknqvsltc  lvkgfypsdi  avewesngqp  ennykttppv  ldsdgsffly  skltvdksrw
421 qqgnvfscsv  mhealhnhyt  qkslsispkg

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 177)

10

ES 2 791 183 T3

```

1 caagtgcac ttgtgcagtc ggggtgcgga gtcaaaaagc cgggagcgtc ggtgaaagta
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggactgggt acgacaggca
121 cgggggaaat cgttggaatg gatcggacag attaatacga acaatggggg aattttcttt
181 aatcagaaat tcaaaggacg ggcgacgttg acggtcgata catcgacgaa tacggcgtat
241 atggaattga ggtcgcttcg ctccgacgat acggcgggtct attactgcgc cagggaggcg
301 atcacgacgg tagggcgat ggattattgg ggacagggga cgcttgtagc ggtatcgctg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctccccccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcactgcag cactcggtcg cctcgtaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggcctgtact cactcagtc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgtgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg
1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 178)

5

```

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewigq inpnnggiff
61 nqkfkgratl tvdtstntay melrslrdd tavyyarea ittvgamydw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavqlss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 179)

10

```

1 caagtccagc ttgtccagtc gggagcggaa gtgaagaaac cggggtcgtc ggtcaaagta
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggattgggt acgacaggct
121 cgggggaaat cattggaatg gattggacag attaatacga ataatggggg tatcttcttt
181 aatcaaaaagt ttaaaggag ggcgacgttg acggtggaca aatcgacaaa tacggcgtat
241 atggaattgt cgtcgcttcg gtcggaggac acggcgggtgt attactgcgc gaggaggcg
301 atcacgacgg tcggggcgat ggattattgg ggacagggaa cgcttgtagc ggtatcgctg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctccccccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcactgcag cactcggtcg cctcgtaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggcctgtact cactcagtc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgtgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg
1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 180)

5
 1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgkslewigq inpnnggiff
 61 nqkfkgratl tvdkstntay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
 121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsгv htfpavlgss
 181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
 241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
 301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
 361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
 421 qqgnvfscsv mhealnhhyt qkslspsgk

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 181)

10
 1 cagggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
 61 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
 121 cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaataccga ataattggagg gatcttcttt
 181 aatcagaaat tcaaaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
 241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcggtct actattgtgc gagggaggcg
 301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg
 361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
 421 ggactgcag cactcggtcg cctcgtaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
 481 tggaacagtг gagcactcac ttctgtgtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
 541 ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
 601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
 661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt
 721 cccagcgctt ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
 781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggttaa gttcaactgg
 841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
 901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa
 961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
 1021 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa
 1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
 1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
 1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
 1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
 1321 cagaagtcaс tgagcctgag cccagggaag

15 Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 182)

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff
 61 nqkfkgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
 121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsгv htfpavlgss
 181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
 241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
 301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
 361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
 421 qqgnvfscsv mhealnhhyt qkslspsgk

20 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 183)

ES 2 791 183 T3

```

1  caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61  tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt
181 aatcagaaat tccagggaa ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcactgcag cactcggctg cctcgtaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggcctgtact cactcagctc cgctcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa

1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cgtgcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

5 Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 184)

```

1  qvqlvqsgae vkkpgasvkv skasgytft dynmdwvrqa pgslewmgq inpnnggiff
61  nqkfgrvrtl ttdtststay melrslrdd tavvycarea ittvgamdyw gggtlvtvss
121 astkqpsvfp lapsskstsg gtaalglvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htftpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtgt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eyckvsnska lpapiektis kakgqprep vtylppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttpv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslslspgk

```

10 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 185)

```

1  caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61  tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt
181 aatcagaaat tccagggaa ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcactgcag cactcggctg cctcgtaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggcctgtact cactcagctc cgctcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cgtgcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 186)

1 qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff

5

61 nqkfqgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispqk

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 187)

10

1 caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggacgctc ggtcaaagtg
61 tcgtgtaaag cgctcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataattggggg aatctttttc
181 aatcagaagt ttaaaggagg ggtaacgctg acggcggata aaagcacgctc aacggcgtat
241 atggagttgt cgctcgttgc gtcggaggac acggcggctc attactgcgc gagggaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc cactattttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggctgtact cactcagctc cgctcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgag acaagactca cacttgctcc ccatgccttg cccctgaact tctgggagggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cacgaggacc cagagggtta gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccagg tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgcgtg
1261 cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa cactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 188)

15

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnnggiff
61 nqkfkggrvtl tadkststay melsslr sed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsaltsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslsispqk

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 189)

20

ES 2 791 183 T3

```

1  caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg
61  tcgtgtaaag cgtcggggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggctag atcaatccga ataattggggg aatctttttc
181 aatcagaagt ttcaggggag ggtaacgctg acggcgggata aaagcacgtc aacggcgctat
241 atggagttgt cgtcgtttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gagggaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattatttg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcaactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccattgccctg cccctgaact tctgggcggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc caccaggacc cagagggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
1261 cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 190)

5

```

1  qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pggglewmqg inpnnggiff
61  nqkfqgrvtl tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkqpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnpa lpapiektis kakggprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennyktppv ldsgdsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealnhnyt qkslsispkg

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 FI completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 255)

10

```

1  caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61  tcgtgcaaaag cgtcgggggta tacgttttagc gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacaga gccttgaatg gatgggctag ataatccgt acaatcacct gatcttcttt
181 aatcagaaat tccagggaa ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gagcgccctat
241 atggaattgc ggtcgtttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattatttg ggacagggga cgcttgtaac ggtatcgtcg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcaactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccattgccctg cccctgaact tctgggcggt
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc

781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc caccaggacc cagagggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
1261 cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 256)

```

1  qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg inpynhliff
61  nqkfqgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslspsgk

```

5

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 257)

```

1  cagggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc
61  tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg
121 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataattggact gatcttcttt
181 aatcagaaat tccagggaa ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat
241 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattatttg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctc
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcactgcag cactcggctg cctcgccaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggctgtact cactcagctc cgctcgtagc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gattattagt
1021 aaggcaaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

10

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 258)

```

1  qvqlvqsgae vkkpgasvkv sckasgytft dynmdwvrqa pgqslewmqg inpnngliff
61  nqkfqgrvtl ttdtststay melrslrsdd tavyycarea ittvgamdyw gqgtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicnvnhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealhnhyt qkslspsgk

```

15

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 259)

ES 2 791 183 T3

```

1 caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggacgctc ggtcaaagtg
61 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataattgggt gatctttttc
181 aatcagaagt ttaaaggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgat
241 atggagtgtg cgtcgttgcg gtcggaggac acggcggctt attactgcgc gaggggaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgccccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcaactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggccgtgact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cacgaggacc cagaggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg
1261 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 260)

5

```

1 qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pgqglewmqg inpnngliff
61 nqkfkgrvtl tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw gggtlvtvss
121 astkgpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnvhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakgqprepq vytlppsree

```

```

361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealthnhyt qkslslspgk

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 261)

10

ES 2 791 183 T3

```

1  caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg
61  tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg
121 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccgt acaatcacct gatctttttc
181 aatcagaagt ttaaaggagg ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgat
241 atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gagggaagcg
301 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg
361 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg
421 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc
481 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct
541 ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc
601 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc
661 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccattgccctg cccctgaact tctgggcggg
721 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc
781 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggttaa gttcaactgg
841 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat
901 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa
961 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt
1021 aaggcaaaag ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa
1081 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc
1141 gccgttgagt gggagagtaa cgttcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg
1201 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgttg
1261 cagcagggta acgtcttcag ctgttcctgt atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc
1321 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 262)

5

```

1  qvqlvqsgae vkkpgssvkv sckasgytfs dynmdwvrqa pggglewmqg inpynhliff
61  nqkfkgrvtl tadkststay melsslrsed tavyycarea ittvgamdyw gggtlvtvss
121 astkqpsvfp lapsskstsg gtaalgclvk dyfpepvtvs wnsгалtsgv htfpavlqss
181 glyslssvvt vpssslgtqt yicvnvhkps ntkvdkrvep kscdkthtcp pcpapellgg
241 psvflfppkp kdtlmisrtp evtcvvvdvs hedpevkfnw yvdgvevhna ktkpreeqyn
301 styrvsvlt vlhqdwlngk eykckvsnka lpapiektis kakggprepq vytlppsree
361 mtknqvsltc lvkgfypsdi avewesngqp ennykttppv ldsdgsffly skltvdksrw
421 qqgnvfscsv mhealnhnyt qkslsispkg

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada quimérica Ch06C11 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 191)

10

```

1  caggtgacac tcaaagaatc aggaccggga atccttcagc ccagccagac cttgtcgtcg
61  acttgttcgt tctccggttt cagcctgaat acttatggga tgggtgtgtc atggatcagg
121 caaccgtccg ggaaggatt ggagtggctc gcgcacatct actgggacga tgacaaacgc
181 tacaatcctt cgctgaagag ccgattgacg atttccaagg atgcctcgaa caaccgggta
241 tttcttaaga tcacgtcggg cgatacggca gacacggcga cctattactg cgcccaaga
301 ggggtacgat actattgggg atattggggc caggggacac tcgtcacaat ttcagctgcc

361 tcaacaaaag gaccaagtgt gttcccactc gcccttagca gcaagagtac atccgggggc
421 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg
481 aacagtggag cactcacttc tgggtgtccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc
541 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccattctcat ctctgggcac tcagacctac
601 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag
661 agctgcgaca agactcacac ttgtcccoca tgccctgccc ctgaacttct gggcgggtcc
721 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacaccgag
781 gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac
841 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt
901 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagtg ctgcaccaag actggctcaa cggcaaagaa
961 tacaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag
1021 gcaaaggggc agcctcgtga accacagggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg
1081 acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc
1141 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtcg
1201 gatagtgaag ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag
1261 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cacgaggcat tgcacaacca ctacaccag
1321 aagtactga gcctgagccc aggggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada quimérica Ch06C11 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 192)

```

1 qvtlkesgpg ilqpsqtls l tcsfsgfsln tygmgvswir qpsgkglewl ahiywdddkr
61 ynpslksrllt iskdasnrv flkitsvdtat datyycagr gyddywgywg qgtlvtisaa
121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalglclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp
241 svflfpkpkp dtlmsrtpe vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkakl papiektisk akqgpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

5 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 193)

```

1 cagggtgactt tgaagaatc cgggtcccga ttggtaaagc caaccagac acttacgctc
61 acatgtacat tttccgatt cagcttgaac acttacggga tgggagtgct gtggattcgg
121 caacctccgg ggaaggctct ggagtggtcg gcgcacatct actgggatga tgacaaaagg
181 tataaccct cacttaaac gagactgacg atctcgaagg acacaagcaa gaatcaggtc
241 gtcctcacga ttacgaatgt agaccgggtg gatactgccg tctattactg cgcgcaacgc
301 gggatatgatg actactgggg atattgggggt cagggcaccc tcgtgaccat ctctgtagcc
361 tcaacaaaag gaccaagtgt gttccactc gccctagca gcaagagtac atccgggggc
421 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg
481 aacagtgagg cactcacttc tgggtgtccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc
541 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggac tcagacctac
601 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag
661 agctgcgaca agactcacac ttgtccccc tgccctgccc ctgaacttct gggcggtccc
721 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacaccgag
781 gtgacatgtg ttgtttaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac
841 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt
901 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagt ctgcaccaag actggctcaa cggcaaagaa
961 tacaatgca aagtgtccaa caaagcact ccagccccta tcgagaagac tattagtaag
1021 gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg
1081 acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc
1141 gttgagtgag agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtctg
1201 gatagtgcag ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag
1261 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagaggcat tgcacaacca ctacaccag
1321 aagtcactga gcctgagccc agggaaag

```

10 Secuencia de proteínas que define la cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 194)

```

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsln tygmgvswir qppgkalewl ahiywdddkr
61 ynpslktrlt iskdtsknqv vltitnvdv dtavyycagr gyddywgywg qgtlvtissa
121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalglclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp
241 svflfpkpkp dtlmsrtpe vtcvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkakl papiektisk akqgpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdiawewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

15 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 195)

20

```

1  caagtaacgc tcaaggagtc cggacccacc ttggtgaagc cgacgcagac cttgactctt
61  acgtgcactt tctcggggtt ttcactgaat acgtacggga tgggtgtctc atggatcagg
121 caacctccgg ggaaaggatt ggaatggctg gcgcacatct actgggatga cgataagaga
181 tataacccaa gcctcaagtc gcggtcacc attacaaaag atacatcgaa aaatcaggtc
241 gtacttacta tcacgaacat ggaccccggt gacacagcaa catattactg tgcccagcgc
301 ggctatgacg attattgggg ttactgggga cagggaacac tggtcacggg gtccagcgcc
361 tcaacaaaag gaccaagtgt gttccactc gcccctagca gcaagagtac atccgggggc
421 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg
481 aacagtggag cactcacttc tgggtgccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc
541 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac
601 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag
661 agctgcgaca agactcacac ttgtcccca tgccctgccc ctgaacttct gggcggtccc
721 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacaccgag
781 gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac
841 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt
901 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagt cgtcaccaag actggctcaa cggcaaagaa
961 tacaatgca aagtgtccaa caaagcact ccagccccta tcgagaagac tattagtaag
1021 gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg
1081 acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc
1141 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtctg
1201 gatagtgcg ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag
1261 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cacgaggcat tgcacaacca ctacaccag
1321 aagtcactga gcctgagccc agggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 196)

5

```

1  qvtlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsln tygmgswwir qppgkglewl ahiywdddkr
61  ynpslksrll itkdtsknqv vltitnmdpv dtatyycagr gyddywgywg qgtlvtvssa
121 stkgpsvfpl apsskstsgg taalgcclvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp

241 svflfppkpk dtlmisrtpe vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkal papiektisk akggpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdi vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

10 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada quimérica Ch14F11 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 197)


```

1  caggtcacgc  tgaagagtc  aggtcccga  atccttcaac  cttcgagac  attgtcactc
61  acatgttcc  tctccgggt  ctcgtctcg  acctatggca  tgggtgtagg  atggattcgg
121 cagcccagcg  ggaaggggt  tgagtgggt  gcggatatct  ggtgggacga  cgacaaatac
181 tacaatccga  gcctgaagtc  ccgcctcacc  atttcgaaag  atacgtcatc  aaacgaagtc
241 tttttgaaga  tcgccatcgt  ggacacggcg  gatacagcga  cgtattactg  cgccagaagg
301 ggacactaca  gcgcaatgga  ttattgggga  caggggacct  cgggtgactgt  gtcgtccgcc
361 tcaacaaaag  gaccaagtgt  gtccaccact  gcccctagca  gcaagagtac  atccgggggc
421 actgcagcac  tcggctgcct  cgtaaggat  tattttccag  agccagtaac  cgtgagctgg
481 aacagtggag  cactcacttc  tgggtgtccat  acttttcctg  ctgtcctgca  aagctctggc
541 ctgtactcac  tcagctccgt  cgtgaccgtg  ccatcttcat  ctctgggcac  tcagacctac
601 atctgtaatg  taaaccacaa  gcctagcaat  actaaggctg  ataagcgggt  ggaacccaag
661 agctgcgaca  agactcacac  ttgtccccc  tgccctgccc  ctgaacttct  gggcgggtccc
721 agcgtctttt  tgttcccacc  aaagcctaaa  gatactctga  tgataagtag  aacacccgag
781 gtgacatgtg  ttgtttaga  cgtttccac  gaggaccag  aggttaagtt  caactggtag
841 gttgatggag  tcgaagtaca  taatgctaag  accaagccta  gagaggagca  gtataatagt
901 acataccgtg  tagtcagtgt  tctcacagt  ctgcaccaag  actggctcaa  cggcaaagaa
961 tacaatgca  aagtgtccaa  caaagcactc  ccagccccta  tcgagaagac  tattagtaag
1021 gcaaaggggc  agcctcgtga  accacaggtg  tacactctgc  caccagtag  agaggaaatg
1081 acaaagaacc  aagtctcatt  gacctgcctg  gtgaaaggct  tctaccccag  cgacatcgcc
1141 gttgagtggg  agagtaacgg  tcagcctgag  aacaattaca  agacaacccc  cccagtgtg
1201 gatagtgaag  ggtctttctt  tctgtacagt  aagctgactg  tggacaagtc  ccgtggcag
1261 cagggtaacg  tcttcagctg  ttcctgatg  cacgaggcat  tgcacaacca  ctacaccag
1321 aagtcactga  gcctgagccc  agggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada quimérica Ch14F11 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 198)

5

```

1  qvtlkesgpg  ilqpsqtlsl  tcsfsgfsls  tygmvgwir  qpsgkglewl  adiwwdddky
61  ynpslksrlt  iskdtssnev  flkiaivdta  dtatyycarr  ghysamdywg  qgtsvtvssa
121 stkgpsvfpl  apsskstsgg  taalgclvkd  yfpepvtvsw  nsgaltsgvh  tfpavlqssg
181 lyslssvvtv  pssslgtqty  icnvnhkpsn  tkvdkrvepk  scdkthtcpp  cpapellggp
241 svflfpkpk  dtlmisrtpe  vtcvvvdvsh  edpevkfnwy  vdgvvehnak  tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv  lhqdwlngke  ykckvsnkal  papiektisk  akqpprepqv  ytlppsreem
361 tknqvsltcl  vkgfypsdia  vewesngqpe  nnyktppvl  dsdgsfflys  kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm  healhnyhtq  kslslspgk

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 199)

10

```

1  cagatcactt  tgaagaaaag  cggaccgacc  ttgtcaagc  ccacacaaac  cctcacgtc
61  acgtgtacat  tttcggggt  ctcgttttca  acctacggga  tgggagtagg  gtggattcgc
121 cagccgctg  gtaaagcgtt  ggagtggctt  gcagacatct  ggtgggacga  cgataagtac
181 tataatccct  cgtcaagtc  cagactgacc  atcacgaaag  atacgagcaa  gaaccaggtc
241 gtgctgacaa  tgactaacat  ggaccagtg  gatacggcta  catattactg  cgccaggcgg

```

ES 2 791 183 T3

```

301 ggtcactact cagcgatgga ttattggggc cagggaacac tggtaacggt gtcgtccgcc
361 tcaacaaaag gaccaagtgt gttcccactc gccctagca gcaagagtac atccgggggc
421 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg
481 aacagtggag cactcacttc tgggtgccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc
541 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac
601 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctg ataagcgggt ggaacccaag
661 agctgcgaca agactcacac ttgtccccc tgcctgccc ctgaacttct gggcggtccc
721 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacaccgag
781 gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac
841 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt
901 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagt ctgcaccaag actggctcaa cggcaaagaa
961 tacaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag
1021 gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg
1081 acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc
1141 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtg
1201 gatagtgaag ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag
1261 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagaggcat tgcacaacca ctacaccag
1321 aagtcactga gcctgagccc agggaag

```

Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 200)

5

```

1 qitlkesgpt lvkptqtltl tctfsgfsls tygmvgwir qppgkalewl adiwwdddky
61 ynpslksrlt itkdtsknqv vltmtndmpv dtatyycarr ghysamydwg qgtlvtvssa
121 stkgpsvflp apsskstsgg taalgclvd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp
241 svflfpkpkp dtlmisrtp vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkak papiektisk akggpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdi vewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-70 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 201)

10

```

1 caagtgactc tcaaggagtc cggaccgcc ctgggtcaaac caacgcagac actgacgctc
61 acatgcacct tcagcggatt ttctgtgtca acgtacggca tgggtgtggg gtggattcgc
121 cagcctccgg ggaaagccct tgaatggttg gcggacatct ggtgggatga tgacaagtac
181 tataatccct cacttaagtc acggttgacg atctcgaaa acaccagcaa gaaccaggta
241 gtgctgacaa tgactaacat ggaccggtc gatacagcgg tctactattg tgctagaagg
301 ggacactact ccgcaatgga ttattggggt caggggacgc tcgtaaccgt gtcgtcggcc
361 tcaacaaaag gaccaagtgt gttcccactc gccctagca gcaagagta atccgggggc
421 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg
481 aacagtggag cactcacttc tgggtgccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc
541 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac
601 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctg ataagcgggt ggaacccaag
661 agctgcgaca agactcacac ttgtccccc tgcctgccc ctgaacttct gggcggtccc
721 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacaccgag
781 gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac
841 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt
901 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagt ctgcaccaag actggctcaa cggcaaagaa
961 tacaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag
1021 gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg

1081 acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc
1141 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtg
1201 gatagtgaag ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag
1261 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagaggcat tgcacaacca ctacaccag
1321 aagtcactga gcctgagccc agggaag

```

15 Secuencia de proteínas que define la cadena pesada Sh14F11 IGHV2-70 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 202)

```

1 qvtlkesgpa lvkptqtltl tctfsgfsls tygmvgvwir qppgkalewl adiwdddky
61 ynpslksrlt iskdtsknqv vltmntmdpv dtavyycarr ghysamdywg qgtltvtssa
121 stkgpsvflp apsskstsgg taalglvkd yfpepvtvsw nsgaltsgvh tfpavlqssg
181 lyslssvvtv pssslgtqty icnvnhkpsn tkvdkrvepk scdkthtcpp cpapellggp
241 svflfpkpkp dtlmsrtpe vtcvvvdvsh edpevkfnwy vdgvevhnak tkpreeqyns
301 tyrvvsvltv lhqdwlngke ykckvsnkai papiektisk akqgpprepqv ytlppsreem
361 tknqvsltcl vkgfypsdiavewesngqpe nnykttppvl dsdgsfflys kltvdksrwq
421 qgnvfscsvm healhnhytq kslslspgk

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera quimérica Ch01G06 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 203)

5

```

1 gacatccaaa tgaccagtc acccgcgagc ctttcggcgt cggtcggaga aacggtcacg
61 atcacgtgcc ggacatcaga gaattctccat aactacctcg cgtggtatca acagaagcag
121 ggaagtcgc cccagttgct tgtatagcat gcgaaaacgt tggcggatgg ggtgccgtcc
181 agattctcgg gatcgggctc ggggacgcag tactcgctca agatcaattc gctgcagccg
241 gaggactttg ggtcgtacta ttgtcagcat ttttggtcat caccgtatac atttgagggt
301 ggaacgaaac ttgagattaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

Secuencia de proteínas que define la cadena ligera quimérica Ch01G06 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 204)

10

```

1 diqmtqspas lsasvgetvt itcrtsenlh nylawyqqkq gkspqllvyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtg yslkinslqp edfsgsyycqh fwsspytfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksqta svvcllnnfy preakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf n rgec

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 205)

15

```

1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tggggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcat aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
121 ggaagtcac cgaaactcct tgtctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg
181 agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
301 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct

361 agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 206)

```

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspkllvyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ytltisslqp edfatyyycqh fwsspytfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksqta svvcllnnfy preakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf n rgec

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (denominada también en el presente documento cadena ligera Hu01G06 IGFV1-39 FI completa; SEQ ID NO: 207)

```

1 gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgctcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc
121 gggaaggccc cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg
181 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
301 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (denominada también en el presente documento cadena ligera Hu01G06 IGFV1-39 FI completa; SEQ ID NO: 208)

```

1 diqmtqspss lsasvgrdrv itcrtsenlh nylawyqqkp gkapklliyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyyqch fwsspytfqg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svcllnnfy preakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf n rgec

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 209)

```

1 gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgctcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc
121 gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg
181 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag

301 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 210)

```

1 diqmtqspss lsasvgrdrv itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklliyd aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ylttisslqp edfatyyqch fwsspytfqg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svcllnnfy preakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksf n rgec

```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F1 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (denominada también en el presente documento cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I completa; SEQ ID NO: 207)

```

1 gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgctcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc
121 gggaaggccc cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg
181 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag
301 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F1 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (denominada también en el presente documento cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I completa; SEQ ID NO: 208)

5

```
1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkapklliyl aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ytltiisslqp edfatyyqch fwsspytfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy breakvqwkvn dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfm rgec
```

Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F2 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 263)

10

```
1 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgctg ctttcagcgt cggtagggga tggggtcaca
61 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc
121 gggaaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg
181 agattctcgg gaagcggatc cgtacggac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc
```

```
241 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgg acccctacac atttgggcag
301 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cgtactgcc tctgtcgat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgagggtac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt
```

15 Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F2 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 264)

```
1 diqmtqspss lsasvgdrvt itcrtsenlh nylawyqqkp gkspklliyl aktladgvps
61 rfsqsgsgtd ytltiisslqp edfatyyqch fwsdpytfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy breakvqwkvn dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfm rgec
```

20 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera quimérica Ch06C11 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 211)

```
1 gatatcgtea tgaccagtc ccagaagttc atgtcaactt cagtgggaga cagagtgtcc
61 gtcacatgta aagcctcgca aaatgtggga accaacgtag cgtgggtcca gcagaaacct
121 ggccaatcac cgaaggcact gatctactcg gccagctata ggtactcggg agtaccagat
181 cgttttacgg ggtcggggag cgggacggac ttatctctca ctatttccaa tgtccagtcg
241 gaggaccttg cggaatactt ctgccagcag tataacaact atccccctac gtttggtgct
301 ggtacaaaat tggagttgaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cgtactgcc tctgtcgat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgagggtac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt
```

25 Secuencia de proteínas que define la cadena ligera quimérica Ch06C11 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 212)

```
1 divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvwfqqkp gqspkaliys asyrysgvdp
61 rftqsgsgtd filtisnvqs edlaeyfcqg ynnypitfga gtkleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy breakvqwkvn dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfm rgec
```

30 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Sh06C11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 213)

ES 2 791 183 T3

```

1  gacatccaaa tgaccaatc gccctcctcc ctctccgcat cagtagggga ccgcgtcaca
61 attacttgca aagcgtcgca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtgggtttca gcagaagccc
121 ggaaaagctc cgaagagctt gatctactcg gcctcatata ggtattcggg tgtgccgagc
181 cggtttagcg ggtcggggtc aggtactgat ttacacgtca caatttcac gttgcagcca
241 gaagatttcg ccacatatta ctgtcagcag tacaacaatt accctctgac gttcggccag
301 ggaacaaaac ttgagatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cggtagtggc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa

```

```

481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

- 5 Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Sh06C11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 214)

```

1  diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvwfqqkp gkapksliys asyrysgvps
61 rfsqsgsgtd ftltisslqp edfatyyccq ynnypitfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnfy breakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfm rgec

```

- 10 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera quimérica Ch14F11 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 215)

```

1  gacatcgtga tgacacagtc acagaaatcc atgtccacat ccgtcgggtga tagagtatcc
61 gtcacgtgta aggcctcgca aaacgtagga actaatgtgg cgtgggtatca acagaagcca
121 ggacagtcac ccaaagcact catctacagc cctcatatc ggtacagcgg ggtgccggac
181 aggttcacgg gatcggggag cgggacagat tttaactga ccatttcgaa tgtccagtcg
241 gaggaccttg cggataactt ctgccagcag tataactcgt accctcacac gtttgagggt
301 ggcactaagt tggagatgaa acgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cggtagtggc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

- 15 Secuencia de proteínas que define la cadena ligera quimérica Ch14F11 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 216)

```

1  divmtqsqkf mstsvgdrvs vtckasqnvq tnvwfqqkp gqspkaliys psyrysgvdpd
61 rftgsgsgtd ftltisnvqs edlaeyfcqg ynsyphtfgg gtleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnfy breakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdsd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfm rgec

```

- 20 Secuencia de ácidos nucleicos que codifica la cadena ligera Hu14F11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 217)

```

1  gatataccaga tgacacagtc accctcgtcg ctctcagctt ccgtaggcga cagggtcact
61 attacgtgta aagcatcaca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtgggtttca gcagaagccc
121 gggaagagcc ccaaagcgct tatctactcc ccgtcgtatc ggtattcggg tgtgccaagc
181 agatttttcg ggtcaggttc ggggaactgac tttaacctga ccattctcgc cctccaacgc
241 gaagatttcg ccacgtactt ctgccagcag tacaacagct atcctcacac attcggacaa
301 gggacaaaag tggagattaa acgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct
361 agcgatgagc agctgaaaag cggtagtggc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac
421 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa
481 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact
541 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt
601 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt

```

- 25 Secuencia de proteínas que define la cadena ligera Hu14F11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena

kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 218)

```

1 diqmtqspss lsasvgdrvt itckasqnvq tnvwfqqkp gkspkaliys psyrysgvps
61 rfsqsgsgtd fttlisslqp edfatyfcqq ynsyphtfgq gtkleikrtv aapsvfifpp
121 sdeqlksgta svvcllnnfy preakvqkwv dnalqsgnsq esvteqdskd styslsstlt
181 lskadyekhk vyacevthqg lsspvtksfn rgec

```

- 5 La **Tabla 22** es una gráfica de concordancia que muestra la SEQ ID NO. de cada secuencia analizada en este Ejemplo.

Tabla 22

SED ID NO.	Ácido nucleico o proteína
171	constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
172	constante de la IgG1 humana-proteína
173	constante de la kappa humana-ácido nucleico
174	constante kappa humana-proteína
175	variable humana pesada quimérica Ch01G06 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
176	variable humana pesada quimérica Ch01G06 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
177	variable humana pesada IGHV1-18 Hu01G06 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
178	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
179	variable humana pesada IGHV1-69 Hu01G06 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
180	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
181	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
182	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
183	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
184	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
185	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
186	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
187	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
188	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
189	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
190	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
255	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
256	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
257	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
258	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
259	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
260	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
261	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico

(continuación)

SED ID NO.	Ácido nucleico o proteína
262	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
191	variable humana pesada quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
192	variable humana pesada quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
193	variable humana pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
194	variable humana pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
195	variable humana pesada IGHV2-5 Hu06C11 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
196	variable humana pesada Hu06C11 IGHV2-5 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
197	variable humana pesada quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
198	variable humana pesada quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
199	variable humana pesada IGHV2-5 Sh14F11 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
200	variable humana pesada Sh14F11 IGHV2-5 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
201	variable humana pesada Sh14F11-IGHV2-70 humanizada + constante de la IgG1 humana-ácido nucleico
202	variable humana pesada Sh14F11-IGHV2-70 humanizada + constante de la IgG1 humana-proteína
203	variable humana quimérica Ch01G06 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
204	variable humana quimérica Ch01G06 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
205	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
206	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
207	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
208	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana-proteína
209	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
210	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana-proteína
207	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F1 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
208	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F1 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
263	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F2 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
264	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F2 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
211	variable humana quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
212	variable humana quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
213	variable humana Sh06C11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
214	variable humana Sh06C11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
215	variable humana quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
216	variable humana quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la kappa humana-proteína
217	variable humana Hu14F11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana-ácido nucleico
218	variable humana Hu14F11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana-proteína

La siguiente **Tabla 23** muestra anticuerpos que contienen cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas quiméricas, y ejemplos de combinaciones de cadenas pesadas y ligeras completas de inmunoglobulinas quiméricas o humanizadas.

Tabla 23

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
Hu01G06-1	variable humana quimérica Ch01G06 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 204)	variable humana pesada quimérica Ch01G06 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 176)

(continuación)

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
Hu01G06-46	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 178)
Hu01G06-52	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 180)
Hu01G06-100	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 182)
Hu01G06-101	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 186)
Hu01G06-102	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 184)
Hu01G06-103	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 188)
Hu01G06-104	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 206)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 190)
Hu01G06-105	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 210)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 182)
Hu01G06-106	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 210)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 186)
Hu01G06-107	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 210)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 184)
Hu01G06-108	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 210)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 188)
Hu01G06-109	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 210)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 190)
Hu01G06-110	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 182)
Hu01G06-111	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 186)
Hu01G06-112	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 184)
Hu01G06-113	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 188)
Hu01G06-114	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 190)
Hu01G06-122	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F1 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 256)
Hu01G06-127	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F2 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 264)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 258)
Hu01G06-135	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F1 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 260)

(continuación)

Nombre del anticuerpo	Cadena ligera	Cadena pesada
Hu01G06-138	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F1 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 208)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 262)
Hu01G06-146	variable humana Hu01G06 IGKV1-39 F2 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 264)	variable humana pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 262)
Hu06C11-1	variable humana quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 212)	variable humana pesada quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 176)
Hu06C11-27	variable humana Sh06C11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 214)	variable humana pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 194)
Hu06C11-30	variable humana Sh06C11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 214)	variable humana pesada Hu06C11 IGHV2-5 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 196)
Hu14F11-1	variable humana quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 216)	variable humana pesada quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 198)
Hu14F11-23	variable humana quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 216)	variable humana pesada quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 192)
Hu14F11-24	variable humana quimérica Ch06C11 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 212)	variable humana pesada quimérica Ch14F11 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 198)
Hu14F11-39	variable humana Hu14F11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 218)	variable humana pesada Sh14F11 IGHV2-5 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 200)
Hu14F11-47	variable humana Hu14F11 IGKV1-16 humanizada + constante de la kappa humana (SEQ ID NO: 218)	variable humana pesada Sh14F11-IGHV2-70 humanizada + constante de la IgG1 humana (SEQ ID NO: 202)

Las construcciones de anticuerpos que contienen las cadenas pesada y ligera quiméricas completas se indican a continuación:

- 5 **01G06 (Hu01G06-1) quimérica** = cadena pesada quimérica Ch01G06 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 176) más la cadena ligera quimérica Ch01G06 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 204)
- 10 **06C11 (Hu06C11-1) quimérica** = cadena pesada quimérica Ch06C11 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 192) más la cadena ligera quimérica Ch06C11 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 212)
- 15 **14F11 (Hu14F11-1) quimérica** = cadena pesada quimérica Ch14F11 completa (región variable de la cadena pesada de ratón y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 198) más la cadena ligera quimérica Ch14F11 completa (región variable de la cadena kappa de ratón y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 216)
- 20 Quince de las posibles construcciones de anticuerpos que contienen las cadenas pesada y ligera de la inmunoglobulina completa que contienen las regiones variables humanizadas se indican a continuación:
- 25 **Hu01G06-46** = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 178) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 206)
- 30 **Hu01G06-52** = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 180) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 206)
- Hu01G06-107** = cadena pesada Sh01 G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 184) más la cadena ligera Hu01G06

IGKV1-39 V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 210)

Hu01G06-108 = cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 188) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 210)

Hu01G06-112 = cadena pesada Sh01 G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 184) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 208)

Hu01G06-113 = cadena pesada Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 188) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 208)

Hu01G06-122 = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F1 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 256) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F1 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 208)

Hu01G06-127 = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-18 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 258) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F2 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 264)

Hu01G06-135 = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F1 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 260) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F1 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 208)

Hu01G06-138 = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 262) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F1 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 208)

Hu01G06-146 = cadena pesada Hu01G06 IGHV1-69 F2 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 262) más la cadena ligera Hu01G06 IGKV1-39 F2 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 264)

Hu06C11-27 = cadena pesada HE LM 06C11 IGHV2-70 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 194) más la cadena ligera Sh06C11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 214)

Hu06C11-30 = cadena pesada Hu06C11 IGHV2-5 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 196) más la cadena ligera Sh06C11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 214)

Hu14F11-39 = cadena pesada Sh14F11 IGHV2-5 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 200) más la cadena ligera Hu14F11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 218)

Hu14F11-47 = cadena pesada Sh14F11-IGHV2-70 completa (región variable de la cadena pesada humanizada y región constante de la IgG1 humana) (SEQ ID NO: 202) más la cadena ligera Hu14F11 IGKV1-16 completa (región variable de la cadena kappa humanizada y región constante de la kappa humana) (SEQ ID NO: 218)

Ejemplo 15: Afinidades de unión de los anticuerpos monoclonales anti-GDF15 humanizados y quiméricos

Las afinidades de unión y las cinéticas de la unión de los anticuerpos mFc-rhGDF15 humanizados y quiméricos se midieron mediante resonancia de plasmón superficial, usando un instrumento BIAcore® T100 (GE Healthcare, Piscataway, NJ).

Se inmovilizaron anti-IgG humanas de cabra (fragmento Fc específico, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) en chips sensores CM4 de dextrano carboximetilado mediante un acoplamiento de amina, según un protocolo convencional. Los análisis se realizaron a 37 °C usando PBS que contiene tensioactivo P20 al 0,05% como tampón de ejecución. Los anticuerpos se capturaron en celdas de flujo individuales a un caudal de 10 µl/minuto. El tiempo de inyección se modificó para cada anticuerpo, para producir una R_{max} de entre 30 y 60 UR. Se inyectaron secuencialmente tampón o mFc-rhGDF15 diluidos en tampón de ejecución sobre una superficie de referencia (sin anticuerpo capturado) y la superficie activa (el anticuerpo que se va a analizar) durante 240 segundos a 60 µl/minuto. La fase de disociación se monitorizó durante hasta 1.200 segundos. Después, la superficie se regeneró con dos inyecciones de 60 segundos de glicina-HCl 10 mM, a pH 2,25, a un caudal de 30 µl/minuto. El intervalo de concentración del GDF15 analizado era de entre 20 nM y 0,625 nM.

Los parámetros cinéticos se determinaron usando la función cinética del programa informático BIAevaluation (GE Healthcare) con una resta de referencia doble. Se determinaron los parámetros cinéticos de cada anticuerpo, k_a (constante de velocidad de asociación), k_d (constante de velocidad de disociación) y K_D (constante de velocidad de disociación en equilibrio). Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales purificados en mFc-rhGDF15 se resumen en la **Tabla 24**.

Tabla 24

Anticuerpo	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	n
Hu01G06-1	4,2E+06	6,4E-04	1,6E-10	8
Hu01G06-46	3,6E+06	3,8E-04	1,1E-10	11
Hu01G06-52	3,6E+06	3,6E-04	9,9E-11	10
Hu06C11-1	5,3E+06	8,4E-04	1,8E-10	2
Hu06C11-27	4,7E+06	8,2E-04	1,8E-10	2
Hu06C11-30	4,8E+06	8,7E-04	1,8E-10	2
Hu14F11-1	3,0E+06	4,6E-04	1,6E-10	2
Hu14F11-39	3,0E+06	1,9E-04	6,6E-11	2
Hu14F11-47	3,3E+06	1,8E-04	6,5E-11	2

Los resultados de la **Tabla 24** muestran que los anticuerpos quiméricos y cada uno de los humanizados tienen unas velocidades de asociación rápidas (k_a), unas velocidades de disociación lentas (k_d) y unas afinidades muy altas (K_D). En particular, los anticuerpos tienen unas afinidades que varían desde aproximadamente 65 pM hasta aproximadamente 200 pM.

Los valores cinéticos del 01G06 quimérico (Hu01G06-1), dos anticuerpos monoclonales inicialmente humanizados 01G06 (Hu01G06-46 y -52) y las variantes de anticuerpos monoclonales humanizados 01G06 con la secuencia optimizada Hu01G06-100 hasta -114 (en el sobrenadante) en mFc-rhGDF15, se resumen en la **Tabla 25**.

Tabla 25

Anticuerpo	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	n
Hu01G06-1	4,9E+06	7,1E-04	1,4E-10	3
Hu01G06-46	4,1E+06	4,3E-04	1,0E-10	3
Hu01G06-52	5,0E+06	4,4E-04	8,9E-11	3
Hu01G06-100	4,1E+06	6,2E-04	1,5E-10	3
Hu01G06-101	4,4E+06	6,3E-04	1,4E-10	3
Hu01G06-102	4,4E+06	4,6E-04	1,1E-10	3
Hu01G06-103	4,4E+06	4,7E-04	1,1E-10	3
Hu01G06-104	4,5E+06	5,2E-04	1,2E-10	3
Hu01G06-105	4,3E+06	5,6E-04	1,3E-10	3
Hu01G06-106	4,3E+06	7,0E-04	1,6E-10	3
Hu01G06-107	4,1E+06	4,7E-04	1,2E-10	3
Hu01G06-108	4,2E+06	4,6E-04	1,2E-10	3
Hu01G06-109	4,6E+06	5,6E-04	1,3E-10	4
Hu01G06-110	4,3E+06	5,8E-04	1,4E-10	4
Hu01G06-111	4,3E+06	6,6E-04	1,6E-10	3
Hu01G06-112	4,7E+06	5,3E-04	1,2E-10	3
Hu01G06-113	4,5E+06	4,8E-04	1,1E-10	3
Hu01G06-114	4,5E+06	5,4E-04	1,3E-10	3

Los resultados de la **Tabla 25** muestran que los anticuerpos con la secuencia optimizada Hu01G06-100 hasta-114 tienen unas afinidades de unión que varían desde aproximadamente 89 pM hasta aproximadamente 160 pM.

- Se midieron las afinidades de unión y las cinéticas de unión de las variantes pesadas del anticuerpo monoclonal de la mFc-rhGDF15 con la 14F11 quimérica (Hu14F11-1), la ligera quimérica 14F11 con la pesada quimérica 06C11 (Hu14F11-23) y la ligera quimérica 06C11 con la pesada quimérica 14F11 (Hu14F11-24) (en el sobrenadante) usando interferometría de biocapa (BLI) en un instrumento Octet™ QK (ForteBio, Inc., Menlo Park, CA). El análisis con Octet se realizó a 30 °C usando Kinetics Buffer 1X (ForteBio, Inc.) como tampón de ensayo. Se usaron biosensores (AHC) de captura anti-Fc de la IgG humana (ForteBio, Inc.) para capturar los anticuerpos humanos en los sensores. Los sensores se saturaron con tampón de ensayo durante a 300 segundos antes del ensayo. Los anticuerpos se cargaron en los sensores sumergiendo los sensores en la solución del sobrenadante del anticuerpo durante 220 segundos, lo que normalmente da como resultado unos niveles de captura de 1,5-2 nm. La situación inicial se estableció sumergiendo los sensores en tampón de ensayo 1x durante 200 segundos. A continuación, la asociación se monitorizó durante 220 segundos en la proteína mFc-rhGDF15 400 nM, y la disociación se siguió durante 600 segundos solo con tampón.
- Los parámetros cinéticos de Hu14F11-1, Hu14F11-23 y Hu14F11-24 se determinaron usando la función cinética del programa informático ForteBio Analysis Versión 7.0. Se determinaron los parámetros cinéticos del anticuerpo, k_a , k_d y K_D .
- Los valores cinéticos de las variantes pesadas del anticuerpo monoclonal Hu14F11-1, Hu14F11-23 y Hu14F11-24 (en el sobrenadante) en mFc-rhGDF15 se resumen en la **Tabla 26**.

Tabla 26

Anticuerpo	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	n
Hu14F11-1	6,3E+05	1,9E-05	3,2E-11	3
Hu14F11-23	3,4E+05	6,2E-05	1,8E-10	1
Hu14F11-24	7,1E+05	2,2E-04	3,1E-10	1

- Los resultados de la **Tabla 26** muestran que Hu14F11-23 y Hu14F11-24, (es decir, los anticuerpos que consisten en una cadena 06C11 quimérica (pesada o ligera) mezclada con una cadena 14F11 quimérica (pesada o ligera)), conservan la unión al GDF15. En particular, los anticuerpos tienen unas altas afinidades que varían desde aproximadamente 180 pM hasta aproximadamente 310 pM.

Ejemplo 16: Afinidades de unión de los anticuerpos monoclonales anti-GDF15 humanizados madurados por afinidad

- Las afinidades de unión y las cinéticas de la unión de los anticuerpos quiméricos y humanizados a la mFc-rhGDF15, el rhGDF15 escindido, el GDF15 de ratón recombinante maduro de la Fc de conejo (rFc-rmGDF15) y el GDF15 de mono cinomolgo recombinante maduro de la Fc de ratón (mFc-rcGDF15) mediante resonancia de plasmón superficial, usando un instrumento BIAcore® T100 (GE Healthcare, Piscataway, NJ).

- Se inmovilizaron anti-IgG humanas de cabra (fragmento Fc específico, Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA) en chips sensores CM4 de dextrano carboximetilado mediante un acoplamiento de amina, según un protocolo convencional. Los análisis se realizaron a 37 °C usando PBS que contiene tensioactivo P20 al 0,05% como tampón de ejecución. Los anticuerpos se capturaron en celdas de flujo individuales a un caudal de 10 µl/minuto. El tiempo de inyección se modificó para cada anticuerpo, para producir una $R_{máx}$ de entre 30 y 60 UR. Se inyectaron secuencialmente tampón, la mFc-rhGDF15, rhGDF15 escindido, la rFc-rmGDF15 o rhGDF15 diluidos en tampón de ejecución sobre una superficie de referencia (sin anticuerpo capturado) y la superficie activa (el anticuerpo que se va a analizar) durante 240 segundos a 60 µl/minuto. La fase de disociación se monitorizó durante hasta 1.500 segundos. Después, la superficie se regeneró con dos inyecciones de 60 segundos de glicina-HCl 10 mM, a pH 2,25, a un caudal de 30 µl/minuto. El intervalo de concentración de GDF15 analizado para cada proteína GDF15 era de entre 5 nM y 0,3125 nM (diluciones dobles).

- Los parámetros cinéticos se determinaron usando la función cinética del programa informático BIAevaluation (GE Healthcare) con una resta de referencia doble. Se determinaron los parámetros cinéticos de cada anticuerpo, k_a (constante de velocidad de asociación), k_d (constante de velocidad de disociación) y K_D (constante de velocidad de disociación en equilibrio). Los valores cinéticos de los anticuerpos monoclonales purificados en mFc-rhGDF15, GDF15 maduro humano, rFc-rmGDF15 y mFc-rcGDF15 se resumen en la **Tabla 27**.

Tabla 27

Proteína	Anticuerpo	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	n
mFc-rhGDF15	Hu01G06-122	5,9E+06	2,1E-05	6,5E-12	5
	Hu01G06-127	4,6E+06	4,2E-05	1,8E-11	4
	Hu01G06-135	5,3E+06	4,4E-05	1,4E-11	5
	Hu01G06-138	5,9E+06	4,1E-05	1,1E-11	5
	Hu01G06-146	5,3E+06	2,6E-05	9,3E-12	5
rhGDF15 escindido	Hu01G06-122	7,9E+06	3,4E-05	7,9E-12	4
	Hu01G06-127	6,1E+06	3,6E-05	1,0E-11	4
	Hu01G06-135	7,3E+06	6,2E-05	1,0E-11	4
	Hu01G06-138	7,9E+06	2,5E-05	4,5E-12	4
	Hu01G06-146	6,5E+06	5,2E-05	1,1E-11	4
mFc-rcGDF15	Hu01G06-122	2,3E+06	2,4E-05	1,0E-11	4
	Hu01G06-127	1,8E+06	1,6E-05	9,5E-12	4
	Hu01G06-135	2,2E+06	7,9E-05	3,8E-11	4
	Hu01G06-138	2,3E+06	5,3E-05	2,5E-11	4
	Hu01G06-146	2,0E+06	1,5E-05	8,0E-12	4
rFc-rmGDF15	Hu01G06-122	2,2E+07	1,4E-03	6,3E-11	2
	Hu01G06-127	3,9E+07	2,1E-03	5,1E-11	2
	Hu01G06-135	3,7E+07	1,9E-03	5,5E-11	2
	Hu01G06-138	1,9E+07	8,0E-04	4,4E-11	2
	Hu01G06-146	1,1E+07	7,2E-04	6,3E-11	2

Los resultados de la **Tabla 27** muestran que los anticuerpos quiméricos y cada uno de los humanizados tienen unas velocidades de asociación rápidas (k_a), unas velocidades de disociación lentas (k_d) y unas afinidades muy altas (K_D).

- 5 En particular, los anticuerpos tienen unas afinidades que varían desde menos de 5 pM (por ejemplo, de aproximadamente 4,5 pM) hasta aproximadamente 65 pM.

Ejemplo 17: Reversión de la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080

- 10 Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal) por los anticuerpos humanizados 01G06 06C11 14F11 en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080. Se cultivaron células HT-1080 un cultivo a 37 °C y se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones ICR-SCID hembra de 8 semanas de edad como se describe más arriba en el Ejemplo 10. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo
- 15 recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG murina de control, 01G06, 06C11, 14F11, y sus respectivas versiones humanizadas a 2 mg/kg. El tratamiento se administró una vez al día mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con anticuerpo con 01G06, Hu01G06-46 y Hu01G06-52 dio como resultado un aumento en el peso corporal hasta el peso inicial o un 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 23**). El análisis estadístico se realizó usando un ANOVA. Los resultados de la reversión del peso corporal en el día en el modelo HT-1080 se muestran en la **FIG. 23** y en la
- 20 **Tabla 28**, respectivamente.

Tabla 28

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mIgG)
	Agente	mg/kg		
1	mIgG	2	79,5	ND
2	01G06	2	87,6	$P < 0,001$
3	Hu01G06-46	2	95,4	$P < 0,001$
4	Hu01G06-52	2	87,8	$P < 0,001$

- 25 Los datos de la **FIG. 23** y de la **Tabla 28** indicaban que los anticuerpos 01G06, Hu01G06-46 y Hu01G06-52 pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080.

- El tratamiento con anticuerpo con 06C11, Hu06C11-27 y Hu06C11-30 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente un 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 24**). El análisis estadístico se realizó usando un ANOVA. Los resultados de la reversión del peso corporal en el modelo HT-1080 se muestran en la
- 30 **FIG. 24** y en la **Tabla 29**.

Tabla 29

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	mlgG	2	87,7	ND
2	06C11	2	93,6	P < 0,001
3	Hu06C11-27	2	93,2	P < 0,001
4	Hu06C11-30	2	89,8	P < 0,01

Los datos de la **FIG. 24** y de la **Tabla 29** indican que los anticuerpos 06C11, Hu06C11-27 y Hu06C11-30 pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080.

El tratamiento con anticuerpo con 14F11, Hu14F11-39 y Hu14F11-47 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente un 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 25**). El análisis estadístico se realizó usando un ANOVA. Los resultados de la reversión del peso corporal en el modelo HT-1080 se muestran en la **FIG. 25** y en la **Tabla 30**.

Tabla 30

Gr.	tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	mlgG	2	87,7	ND
2	14F11	2	96,6	P < 0,001
3	Hu14F11-39	2	90,5	P < 0,001
4	Hu14F11-47	2	90,7	P < 0,001

Los datos de la **FIG. 25** y de la **Tabla 30** indicaban que los anticuerpos 14F11, Hu14F11-39 y Hu14F11-47 pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080.

El tratamiento con un anticuerpo con los anticuerpos 01G06 humanizados (es decir, los anticuerpos Hu01G06-122, Hu01G06-127, Hu01G06-135, Hu01G06-138 y Hu01G06-146) dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente un 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 26**). El análisis estadístico se realizó usando un ANOVA. Como control se usó el tratamiento con IgG humana (hlgG). Los resultados de la reversión de los pesos corporales en el modelo HT-1080 se muestran en la **FIG. 26** y en la **Tabla 31**.

Tabla 31

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	hlgG	2	84,2	ND
2	Hu01G06-122	2	96,3	P < 0,001
3	Hu01G06-127	2	96,1	P < 0,001
4	Hu01G06-135	2	93,5	P < 0,001
5	Hu01G06-138	2	91,9	P < 0,001
6	Hu01G06-146	2	92,7	P < 0,001

Los datos de la **FIG. 26** y de la **Tabla 31** indicaban que los anticuerpos anti-GDF15 humanizados Hu01G06-122, Hu01G06-127, Hu01G06-135, Hu01G06-138 y Hu01G06-146 pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto tumoral de fibrosarcoma HT-1080.

Ejemplo 18: Reversión de la caquexia en un modelo inducido por mFc-rhGDF15

Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal) por los anticuerpos 01G06 humanizados (es decir, el anticuerpo Hu01G06-122, Hu01G06-127, Hu01G06-135, Hu01G06-138 o Hu01G06-146) en un modelo de caquexia inducida por mFc-rhGDF15. Se administró subcutáneamente mFc-rhGDF15 (1 µg/g) en el costado de ratones ICR-SCID hembra de 8 semanas de edad. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se dividieron aleatoriamente en seis grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG humana de control (hlgG), Hu01G06-122, Hu01G06-127, Hu01G06-135, Hu01G06-138 o Hu01G06-146 a 2 mg/kg. El tratamiento se administró una vez mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con el anticuerpo Hu01G06-122, Hu01G06-127, Hu01G06-135, Hu01G06-138 o Hu01G06-146 dio como resultado un aumento en el peso corporal con respecto al peso inicial o aproximadamente un 100 % ($p < 0,001$) (**FIG. 27** y **Tabla 32**).

Tabla 32

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	hlgG	2	70,6	ND
2	Hu01G06-122	2	101,7	P < 0,001
3	Hu01G06-127	2	103,2	P < 0,001
4	Hu01G06-135	2	102,5	P < 0,001
5	Hu01G06-138	2	101,8	P < 0,001
6	Hu01G06-146	2	102,5	P < 0,001

Los datos de la **FIG. 27** y de la **Tabla 32** indican que los anticuerpos anti-GDF15 divulgados pueden revertir la caquexia en un modelo de ratón inducida por mFc-rhGDF15 (es decir, un modelo de ratón no portador de tumor).

Estos resultados indican que los anticuerpos anti-GDF 15 humanizados pueden revertir la caquexia en un modelo de caquexia inducida por mFc-rhGDF15.

Ejemplo 19: Reversión dependiente de la dosis de la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080

Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia dependiente de la dosis (indicada por la pérdida de peso corporal) por los anticuerpos humanizados Hu01G06-127 y Hu01G06-135 en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080. Se cultivaron células HT-1080 un cultivo a 37 °C y se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones ICR-SCID hembra de 8 semanas de edad como se describe más arriba en el Ejemplo 10. El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 93 %, los ratones se dividieron aleatoriamente en grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG humana de control (hlgG; 20 mg/kg), Hu01G06-127 (20 mg/kg, 2 mg/kg o 0,2 mg/kg) y Hu01G06-135 (20 mg/kg, 2 mg/kg o 0,2 mg/kg). El tratamiento se administró una vez al día mediante una inyección intravenosa. El tratamiento con anticuerpo con Hu01G06-127 y Hu01G06-135 a 20 mg/kg dio como resultado un aumento en el peso corporal por encima del peso inicial o del 108 % (p < 0,001) (**FIG. 28**). El tratamiento con anticuerpo con Hu01G06-127 y Hu01G06-135 a 2 mg/kg dio como resultado una reducción limitada en el peso corporal en comparación con el control (hlgG) desde el peso inicial o del 88-85 % (p < 0,001) (**FIG. 28**). El análisis estadístico se realizó usando un ANOVA. Los resultados de los cambios en el peso corporal al final del estudio en el modelo HT-1080 se muestran en la **FIG. 28** y en la **Tabla 33**.

Tabla 33

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	hlgG	20	75,2	ND
2	Hu01G06-127	20	108,9	P < 0,001
3	Hu01G06-127	2,0	88,1	P < 0,001
4	Hu01G06-127	0,2	80,0	NS
5	Hu01G06-135	20	108,6	P < 0,001
6	Hu01G06-135	2,0	85,2	P < 0,01
7	Hu01G06-135	0,2	77,3	NS

Los datos de la **FIG. 28** y de la **Tabla 33** indicaban que los anticuerpos Hu01G06-127 y Hu01G06-135 pueden revertir la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080 de una forma dependiente de la dosis.

Ejemplo 20: Reversión de la pérdida de músculo y de grasa en un modelo de xenoinjerto tumoral HT-1080

Este Ejemplo muestra la reversión de la caquexia (indicada por la pérdida de peso corporal, la pérdida de masa muscular y la pérdida de masa grasa) por el anticuerpo 01G06 en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080. Se cultivaron células HT-1080 en un cultivo a 37 °C en una atmósfera que contiene un 5 % de CO₂, usando medio esencial mínimo de Eagle (ATCC, n° de catálogo 30-2003) que contiene FBS al 10 %. Las células se inocularon subcutáneamente en el costado de ratones ICR SCID hembra de 8 semanas de edad con 5 x 10⁶ células por ratón en matrigel al 50 %. Se seleccionó un grupo de diez ratones hembra ICR-SCID de 8 semanas de edad con el mismo peso corporal para la inoculación subcutánea en el costado de matrigel, como un grupo de control tumor (TESTIGO). El peso corporal se midió diariamente. Cuando el peso corporal alcanzó el 91 % en los ratones portadores de un tumor, los ratones se dividieron aleatoriamente en dos grupos de diez ratones cada uno. Cada grupo recibió uno de los siguientes tratamientos: IgG humana de control (hlgG) o Hu01G06-127 a 10 mg/kg el día 1, el día 3 y el día 6. El tratamiento se administró mediante una inyección intraperitoneal. El tratamiento con el anticuerpo Hu01G06-127 dio como resultado un aumento del peso corporal hasta el 105 % del peso inicial en comparación con los ratones de control no portadores de tumor (TESTIGO; p < 0,001) (**FIG. 29A y Tabla 34**).

Tabla 34

Gr.	Tratamiento		% de peso corporal	Análisis ANOVA (en comparación con la mlgG)
	Agente	mg/kg		
1	hlgG	10	84,3	ND
2	Hu01G06-127	10	105,4	P < 0,001
2	TESTIGO de control sin tumor	ninguno	101,9	p < 0,001

Los datos de la **FIG. 29A** y de la **Tabla 34** indican que el anticuerpo anti-GDF15 divulgado puede revertir completamente la caquexia en un modelo de xenoinjerto de fibrosarcoma HT-1080.

En este experimento, se sacrificó un grupo de diez ratones en el momento de la administración (situación inicial o 91 % de pérdida de peso corporal, sin tratamiento) y al final del estudio (ocho días después de la administración, bien de hlgG o bien de Hu01G06-127, así como ratones TESTIGO de control de sin tumor). La grasa gonadal y los músculos gastrocnemios se extrajeron quirúrgicamente y se pesaron. Como se muestra en la **FIG. 29B**, se observó una pérdida significativa de masa grasa gonadal siete días después de la administración de la hlgG, pero no en el grupo tratado con el anticuerpo Hu01G06-127 en comparación con el control en la situación inicial (91 % de pérdida de peso corporal). Además, el tratamiento con Hu01G06-127 no solo impidió la pérdida adicional de grasa (en comparación con el grupo la situación inicial), sino que también fue capaz de restaurar los niveles normales de grasa gonadal (en comparación con el TESTIGO de control sin tumor) (**FIG. 29B**). Además, se observó una pérdida significativa de masa del músculo gastrocnemio siete días después de la administración de la hlgG, pero no en el grupo tratado con el anticuerpo Hu01G06-127 en comparación con el control en la situación inicial (91 % de pérdida de peso corporal) (**FIG. 29C**). El tratamiento con Hu01G06-127 no solo impidió la pérdida adicional músculo en comparación con el grupo en la situación inicial), sino que también fue capaz de restaurar los niveles normales de músculo gastrocnemio (en comparación con el TESTIGO de control sin tumor) (**FIG. 29C**).

Estos resultados indican que los anticuerpos anti-GDF15 divulgados pueden revertir completamente la caquexia medida por la pérdida de masa muscular, la pérdida de grasa y la pérdida involuntaria de peso en un modelo de xenoinjerto tumoral HT-1080.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> AVEO PHARMACEUTICALS, INC.

<120> ANTICUERPOS ANTI-GDF15

<130> AVO-029PC

<140>

<141>

<150> 61/827.325

<151> 2013-05-24

<150> 61/745.508

<151> 21/12/2012

<160> 266

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 1

Asp Tyr Asn Met Asp
1 5

5 <210> 2
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 10 <400> 2
 Ser Tyr Trp Ile His
 1 5
 15 <210> 3
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 3
 Thr Tyr Gly Met Gly Val Thr
 1 5
 25 <210> 4
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 35 <400> 4
 Thr Tyr Gly Met Gly Val Ser
 1 5
 40 <210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 5
 50 Thr Tyr Gly Met Gly Val Gly
 1 5
 55 <210> 6
 <211> 7
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 6

Thr Ser Gly Met Gly Val Ser
1 5

10 <210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

20 <400> 7

Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

25 <210> 8
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 8

Asp Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Ser Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

35 Asn

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

45 <400> 9

His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

50 <210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 791 183 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 5
 <400> 10

 Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
 1 5 10 15

 Gly
 10
 <210> 11
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 11
 20
 Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

 <210> 12
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 25
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 30
 <400> 12

 His Asn Asp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Lys Ser Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15
 35
 <210> 13
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 45
 <400> 13

 Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15

 Gly
 50
 <210> 14
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 5
 <400> 14

 His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Thr
 1 5 10 15

 10 <210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 20 <400> 15

 Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

 25 <210> 16
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 30 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 16

 Glu Val Leu Asp Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5
 35
 <210> 17
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 45 <400> 17

 Thr Gly Tyr Ser Asn Leu Phe Ala Tyr
 1 5

 50 <210> 18
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

 55 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

 <400> 18

		Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Tyr
		1 5
5	<210> 19	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
10	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
	<400> 19	
15		Arg Gly His Tyr Ser Ala Met Asp Tyr
		1 5
	<210> 20	
	<211> 11	
	<212> PRT	
20	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
25	<400> 20	
		Arg Val Gly Gly Leu Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr
		1 5 10
30	<210> 21	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
	<400> 21	
40		Arg Thr Ser Glu Asn Leu His Asn Tyr Leu Ala
		1 5 10
	<210> 22	
	<211> 15	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
50	<400> 22	
		Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
		1 5 10 15
55	<210> 23	
	<211> 11	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	
	<221> fuente	

ES 2 791 183 T3

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 23

	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn	Val	Ala
5	1				5					10	

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

15

<400> 24

Arg	Ala	Ser	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr	Leu	Ala
1				5					10	

20 <210> 25

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 25

Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Arg	Phe	Ser	Tyr	Met	His
1				5					10					15

<210> 26

<211> 7

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

40 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 26

Asp	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Asp
1				5		

45

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

55 <400> 27

		Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
		1 5
5	<210> 28	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
10	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
	<400> 28	
		Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
		1 5
15	<210> 29	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
20	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
25	<400> 29	
		Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
		1 5
30	<210> 30	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
35	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
	<400> 30	
		Ser Pro Ser Tyr Arg Tyr Ser
		1 5
40	<210> 31	
	<211> 7	
	<212> PRT	
45	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
50	<400> 31	
		Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
		1 5
55	<210> 32	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> Secuencia artificial	
60	<220>	

<211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

10

<400> 37

Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
 1 5

15

<210> 38
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 38

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
 1 5

25

<210> 39
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

35

<400> 39

gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctgggggcttc agtgaagata 60
 ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120
 catggaaaga gccttgagtg gattggacaa attaatccta acaatggtgg tattttcttc 180
 aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccaa tacagccttc 240
 atggaggtcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca 300
 attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

40

<210> 40
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 40

ES 2 791 183 T3

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

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41

<211> 354

5 <212> **ADN**

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 41

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga ttactgggt gaaccagagg 120

cctggacaag gccttgagtg gattggagac attaatccta gcaacggccg tagtaagtat 180

aatgagaagt tcaagaacaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac 240

atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagaggtt 300

ctggatggtg ctatggacta ctgggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

15

<210> 42

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

ES 2 791 183 T3

<221> fuente

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

<400> 42

5

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

<210> 43

<211> 357

10 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 43

20

cagg	ttactc	tgaa	agagtc	tggc	cctggg	atatt	gcagc	cctcc	cagac	cctc	agtc	ctg	60
actt	gttctt	tctct	gggtt	ttcact	gagc	acttat	ggta	tgggt	gtgac	ctgg	attc	gt	120
cagc	cttcag	gaaagg	gtct	ggagt	ggctg	gcac	acattt	actggg	atga	tgaca	agcgc		180
tata	acccat	ccctga	agag	ccggct	caca	atctcc	aagg	atac	ctcaa	caacc	aggta		240
ttcct	caaga	tcacc	agtgt	ggac	actgca	gata	ctgcca	cata	ctactg	tgct	caaacg		300
gggt	atagta	actt	gtttgc	ttact	ggggc	caagg	gactc	tgg	tcactgt	ctct	gca		357

<210> 44

<211> 119

<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 44

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

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

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Gln Thr Gly Tyr Ser Asn Leu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala
115

10

<210> 45
<211> 357
<212> ADN
15 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
20 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 45

cagggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcgt 60
 acttgttctt tctctgggtt ttactgaac acttatggta tgggtgtgag ctggattcgt 120
 cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180
 tataacccat ccctgaagag cgggtcaca atctccaagg atgcctcaa caaccgggtc 240
 ttctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcaaaga 300
 gggttatgatg attactgggg ttactggggc caagggactc tggtcactat ctctgca 357

<210> 46
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 46

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

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

Cys Ala Gln Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Ile Ser Ala
 115

<210> 47
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

ES 2 791 183 T3

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

<400> 47

```
gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag gtggtgaagc ctggggcttc agtgaagata      60
ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc      120
catggaaaga gccttgagtg gattggagag attaataccta acaatggtgg tactttctac      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac      240
atggagctcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca      300
5 attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      360
```

<210> 48

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 48

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

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

```
Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
          35          40          45
```

```
Gly Glu Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
          50          55          60
```

```
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
          65          70          75          80
```

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

```
Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
          100          105          110
```

```
Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
          115          120
```

<210> 49

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 49

```

caggttactc tgaaagagtc tggccctgga atattgcagc cctcccagac cctcagtctg      60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttatggta tgggtgtagg ctggattcgt      120
cagccttcag gaaaggtct agagtggctg gcagacattt ggtgggatga cgataagtac      180
tataacccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccag caatgaggta      240
ttcctcaaga tcgccattgt ggacactgca gatactgcca ctactactg tgctcgaaga      300
ggtcactact ctgctatgga ctactggggt caaggaacct cagtcaccgt ctcctca      357

```

10 <210> 50
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 50

```

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

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

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

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

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

Phe Leu Lys Ile Ala Ile Val Asp Thr Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
          85          90          95

Cys Ala Arg Arg Gly His Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

```

20

<210> 51
 <211> 363

	<212> ADN	
	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
5	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"	
	<400> 51	
	caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg	60
	acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ttggattcgt	120
	cagccttcag gaaaggggtct ggagtggctg gcacacaatg actgggatga tgacaagcgc	180
	tataagtcac ccctgaagag ccggctcaca atatccaagg atacctccag aaaccaggta	240
	ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaaga	300
	gttgggggat tagagggcta ttttgattac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc	360
10	tca	363
	<210> 52	
	<211> 121	
	<212> PRT	
15	<213> Secuencia artificial	
	<220>	
	<221> fuente	
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"	
20	<400> 52	

ES 2 791 183 T3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Asn Asp Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Lys Ser Ser
50 55 60

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

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

Cys Ala Arg Arg Val Gly Gly Leu Glu Gly Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100

105

110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 53

<211> 360

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 53

caagtgaac ttgtgcagtc ggggtgcggaa gtcaaaaagc cgggagcgtc ggtgaaagta 60

tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggactgggt acgacaggca 120

ccggggaaat cgttggaatg gatcggacag attaatccga acaatggggg aattttcttt 180

aatcagaaat tcaaaggacg ggcgacgttg acggtcgata catcgacgaa tacggcgtat 240

atggaattga ggtcgcttcg ctcgacgat acggcggtct attactgcgc cagggaggcg 300

atcacgacgg taggggcat ggattattgg ggacagggga cgcttgtagc ggtatcgtagc 360

15

<210> 54

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

ES 2 791 183 T3

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

<400> 54

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 55

10 <211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <221> fuente

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

<400> 55

caagtccagc ttgtccagtc gggagcggaa gtgaagaaac cggggtcgtc ggtcaaagta 60

tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggattgggt acgacaggct 120

ccgggaaaat cattggaatg gattggacag attaatccga ataatggggg tatcttcttt 180

aatcaaaagt ttaaaggag ggcgacgttg acggtggaca aatcgacaaa tacggcgtat 240

atggaattgt cgtcgcttcg gtcggaggac acggcgggtg attactgcgc gagggaggcg 300

20 atcacgacgg tcggggcgat ggattattgg ggacagggaa cgcttgtagc ggtatcgtcg 360

<210> 56

<211> 120

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

ES 2 791 183 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5

<400> 56

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 57
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

20 <400> 57

caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaaagtc 60
 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg 120
 cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataattggagg gatcttcttt 180
 aatcagaaat tcaaaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240
 atggaattgc ggtcggttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg 360

<210> 58
 <211> 120
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <221> fuente
 10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 58

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

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

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

 Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe

 50 55 60

 Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

 Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

 15 <210> 59
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

 <400> 59
 25

ES 2 791 183 T3

cagggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc 60
 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg 120
 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt 180
 aatcagaaat tccagggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240
 atggaattgc ggtcggtgcg atcagatgat acggcggctc actattgtgc gagggaggcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg 360

<210> 60
 <211> 120
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 60

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 61
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

ES 2 791 183 T3

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

<400> 61

```
cagggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc      60
tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg      120
cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt      180
aatcagaaat tccaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat      240
atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggagggc      300
5 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg      360
```

<210> 62

<211> 120

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 62

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

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

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

```
Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50          55          60
```

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

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

```
Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100          105          110
```

```
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115          120
```

20

<210> 63

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 63

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg	60
tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg	120
cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatggggg aatctttttc	180
aatcagaagt ttaaaggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat	240
atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcggctt attactgcgc gagggaagcg	300
attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg	360

10 <210> 64

<211> 120

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

20 <400> 64

ES 2 791 183 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser

1 5 10 15

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65

<211> 360

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 65

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg 60

tcgtgtaaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg 120

cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatggggg aatctttttc 180

aatcagaagt ttcaggggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat 240

atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gagggaagcg 300

attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcaggga cgcttgtaac ggtgtcatcg 360

15

<210> 66

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

ES 2 791 183 T3

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

<400> 66

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

5

<210> 67

<211> 357

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 67

caggtgactt tgaaagaatc cgggtcccgca ttggtaaagc caaccagac acttacgctc 60
acatgtacat tttccggatt cagcttgaac acttacggga tgggagtgtc gtggattcgg 120
caacctccgg ggaaggctct ggagtggctg gcgcacatct actgggatga tgacaaaagg 180
tataaccct cacttaaac gagactgacg atctcgaagg acacaagcaa gaatcaggtc 240
gtcctcacga ttacgaatgt agaccgggtg gatactgccg tctattactg cgcgcaacgc 300
gggtatgatg actactgggg atattggggt cagggcacc tcgtgaccat ctcgtca 357

20

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 791 183 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

5 <400> 68

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

10 <210> 69
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 69

caagtaacgc tcaaggagtc cggacccacc ttggtgaagc cgacgcagac cttgactctt	60
acgtgcactt tctcgggggtt ttactgaat acgtacggga tgggtgtctc atggatcagg	120
caacctccgg ggaaaggatt ggaatggctg gcgcacatct actgggatga cgataagaga	180
tataacccaa gcctcaagtc gcggctcacc attacaaaag atacatcgaa aaatcagggtc	240
gtacttacta tcacgaacat ggaccccggtg gacacagcaa catattactg tgcccagcgc	300
ggctatgacg attattgggg ttactgggga cagggaacac tggtcacggt gtccagc	357

20 <210> 70

ES 2 791 183 T3

<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

5 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

10 <400> 70

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

15 <210> 71
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 71

ES 2 791 183 T3

```

cagatcactt tgaaagaaag cggaccgacc ttggtcaagc ccacacaaac cctcacgctc      60
acgtgtacat ttctgggggtt ctcgctttca acttacggga tgggagtagg gtggattcgc      120
cagccgcctg gtaaagcggt ggagtggctt gcagacatct ggtgggacga cgataagtac      180
tataatccct cgctcaagtc cagactgacc atcacgaaag atacgagcaa gaaccaggtc      240
gtgctgacaa tgactaacat ggacccagtg gatacggcta catattactg cgccaggcgg      300

ggtcactact cagcgatgga ttattggggc cagggaacac tggtaacggt gtcgtcc      357

```

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 72

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
          50           55           60

```

```

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

```

```

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
          85           90           95

```

```

Cys Ala Arg Arg Gly His Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
          100          105          110

```

```

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 73

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 73

```

caagtgactc tcaaggagtc cggacccgcc ctggtcaaac caacgcagac actgacgctc      60
acatgcacct tcagcggatt ttcgttgtca acgtacggca tgggtgtggg gtggattcgc      120
cagcctccgg ggaaagccct tgaatggttg gcggacatct ggtgggatga tgacaagtac      180
tataatccct cacttaagtc acggttgacg atctcgaaag acaccagcaa gaaccaggta      240
gtgctgacaa tgactaacat ggacccggtc gatacagcgg tctactattg tgctagaagg      300
5 ggacactact ccgcaatgga ttattggggg caggggacgc tcgtaaccgt gtcgtcgc      357

```

<210> 74

<211> 119

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 74

```

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

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

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

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
50          55          60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85          90          95

Cys Ala Arg Arg Gly His Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100         105         110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

```

<210> 75

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

20

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5

<400> 75

```

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc      60
atcacatgtc gaacaagtga gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag      120
ggaaaatctc ctacagctcct ggtctatgat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct      240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta gtccttacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaataaaa a                                              321

```

10

<210> 76
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 76

```

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Leu His Asn Tyr
          20           25           30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
          65           70           75           80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Tyr
          85           90           95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105

```

25

<210> 77
 <211> 333
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente

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

<400> 77

gacattgtgt tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactgggtc 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggctcc 180
ggggtccttg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240
cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 300
acgttcggtg gaggctccaa gctggaaatc aaa 333

5

<210> 78

<211> 111

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 78

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

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

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

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

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

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

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

20

<210> 79

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

ES 2 791 183 T3

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

<400> 79

```

gacattgtga tgaccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc      60
gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggt actaatgtag cctgggtatca acagaaatta    120
ggacaatctc ctaaaacact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat     180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct     240
gaagacttgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacagct atccgtacac gttcggaggg     300
gggaccaagc tggaaataaa a                                              321

```

5

<210> 80

<211> 107

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 80

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105

```

20

<210> 81

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

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

<400> 81

5

```
gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc      60
gtcacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctggtttca acagaaacca      120
ggccaatctc ctaaagcact gatttactcg gcatcttacc ggtacagtgg agtccctgat      180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcatcttca ccatcagcaa tgtgcagctct      240
gaagacctgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacaact atcctctcac gttcgggtgct      300
gggaccaagc tggagctgaa a                                              321
```

<210> 82

<211> 107

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15

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

<400> 82

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15
```

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

```
Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
          35           40           45
```

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

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

```
Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu
85           90           95
```

```
Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
          100          105
```

20

<210> 83

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

ES 2 791 183 T3

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 83

5 gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctacagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagtt ctccttacac gttcggaggg 300
gggaccaagc tggaataaaa a 321

<210> 84
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 84

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

<210> 85
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 85

5

```

gacattgtaa tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc      60
gacacctgca aggccagtc gaatgtgggt actaatgtag cctgggtatca acagaaacca      120
gggcaatctc ctaaagcact gatttactcg ccacccacc ggtacagtgg agtccctgat      180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccacagcaa tgtgcagtct      240
gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacagct atcctcacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaatgaa a      321

```

<210> 86

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 86

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met Lys
          100          105

```

20

<210> 87

<211> 333

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

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

<400> 87

gacattgtgc tgacacagtc tctgtcttc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc 60
atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctaggt ttagttatat gcactgggtc 120
caacagaaac caggacaggc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct 180
ggggtccttg ccaggttcag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
cctgtggagg gggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac 300
acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333

<210> 88

<211> 111

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 88

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

<210> 89

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 89

```
gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca      60
attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc      120
gggaagtcac cgaaactcct tgtctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg      180
agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc      240
gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag      300
5  gggaccaagt tggaaatcaa g                                          321
```

<210> 90

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="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 Thr Ser Glu Asn Leu His Asn Tyr
          20          25          30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
          100          105
```

<210> 91

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 91

```

gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca      60
attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc      120
gggaaggccc cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg      180
agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc      240
gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccttacac atttgggcag      300
gggaccaagt tggaatcaa g                                          321

```

5

<210> 92

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 92

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

```

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

```

20

<210> 93

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

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

<400> 93

gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca 60

attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc 120

gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgctcg 180

agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc 240

gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag 300

gggaccaagt tggaaatcaa g 321

5 <210> 94
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

15 <400> 94

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

20 <210> 95
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 95

gacatccaaa tgaccaatc gccctcctcc ctctccgcat cagtagggga ccgcgtcaca 60
 attacttgca aagcgtcgca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtgggtttca gcagaagccc 120
 ggaaaagctc cgaagagctt gatctactcg gcctcatata ggtattcggg tgtgccgagc 180
 cggtttagcg ggtcggggtc aggtactgat ttcacgctca caatttcacg gttgcagcca 240
 gaagatttcg ccacatatta ctgtcagcag tacaacaatt accctctgac gttcgggccag 300
 ggaaccaaac ttgagatcaa g 321

<210> 96

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 96

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

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

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Asn Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95

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

<210> 97

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 97

gatatccaga tgacacagtc accctcgtcg ctctcagctt ccgtaggcga cagggtcact 60
 attacgtgta aagcatcaca gaacgtcggga acgaatgtgg cgtgggtttca gcagaagccc 120
 gggaagagcc ccaaagcgct tatctactcc ccgtcgtatc ggtattccgg tgtgccaagc 180
 agattttcgg ggtcagggttc gggaactgac tttaccctga ccattctcgtc cctccaaccg 240
 gaagatttcg ccacgtactt ctgccagcag tacaacagct atcctcacac attcggacaa 300
 gggacaaagt tggagattaa a 321

<210> 98

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 98

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

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

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45

Tyr Ser Pro Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

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

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

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

<210> 99

<211> 1332

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 99

```

gaggtcctgc tgcaacagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata      60

ccctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc      120
catggaaaga gccttgagtg gattggacaa attaataccta acaatgggtgg tattttcttc      180
aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca agtcctccaa tacagccttc      240
atggaggtcc gcagcctgac atctgaggac actgcagtct attactgtgc aagagaggca      300
attactacgg taggcgctat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca      360
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc caaaactaac      420
tccatggtga ccctgggatg cctggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      480
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      540
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc      600
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaagggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      660
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      720
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgttggtg      780
gtagacatca gcaaggatga tcccagaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      840
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      900
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc      960
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg     1020
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc     1080
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtg     1140
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct     1200
tacttctgtc acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc     1260
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctccac     1320
tctcctggtg aa                                                                1332

```

<210> 100

<211> 444

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 100

ES 2 791 183 T3

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

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

275	280	285
Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro 290 295 300		
Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val 305 310 315 320		
Asn Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr 325 330 335		
Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro Pro Lys 340 345 350		
Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp 355 360 365		
Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro 370 375 380		
Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser 385 390 395 400		
Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala 405 410 415		
Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His 420 425 430		
His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys 435 440		

<210> 101

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 101

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc 60
atcacatgtc gaacaagtga gaatcttcac aattatttag catggtatca gcagaaacag 120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctatgat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct 240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagta gtccttacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360
tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg 480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

<210> 102
<211> 214
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
10 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 102

ES 2 791 183 T3

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

<210> 103
 <211> 1326
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

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

<400> 103

```

caggtccaac tgcagcagcc tggggctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagctg      60
tcctgcaagg cttctggcta caccttcacc agctactgga ttactgggt gaaccagagg      120
cctggacaag gccttgagtg gattggagac attaatccta gcaacggccg tagtaagtat      180
aatgagaagt tcaagaacaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccaa cacagcctac      240
atgcaactca gcagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgtgc aagagagggt      300
ctggatggtg ctatggacta ctggggctcaa ggaacctcag tcacctctc ctcagccaaa      360
acgacacccc catctgtcta tccactggcc cctggatctg ctgcccacaa taactccatg      420
gtgaccctgg gatgcctggt caagggtat ttccctgagc cagtgcagct gacctggaac      480
tctggatccc tgtccagcgg tgtgcacacc ttccagctg tcctgcagtc tgacctctac      540
actctgagca gctcagtgc tgtccctcc agcacctggc ccagcgagac cgtcacctgc      600
aacgttgccc acccgccag cagcaccaag gtggacaaga aaattgtgcc cagggattgt      660
ggttgtaagc cttgcatatg tacagtccca gaagtatcat ctgtcttcat cttcccccca      720
aagccaagg atgtgtcac cattactctg actcctaagg tcacgtgtgt tgtggtagac      780
atcagcaagg atgatccga ggtccagttc agctggtttg tagatgatgt ggaggtgcac      840
acagctcaga cgcaaccccg ggaggagcag ttcaacagca ctttccgctc agtcagtgaa      900
cttcccatca tgcaccagga ctggctcaat ggcaaggagt tcaaagcag ggtcaacagt      960
gcagctttcc ctgcccccat cgagaaaacc atctccaaaa ccaaaggcag accgaaggct     1020
ccacaggtgt acaccattcc acctcccaag gagcagatgg ccaaggataa agtcagtctg     1080
acctgcatga taacagactt cttccctgaa gacattactg tggagtggca gtggaatggg     1140
cagccagcgg agaactacaa gaacactcag cccatcatgg acacagatgg ctcttacttc     1200
gtctacagca agctcaatgt gcagaagagc aactgggagg caggaaatac tttcacctgc     1260
tctgtgttac atgagggcct gcacaaccac catactgaga agagcctctc ccactctcct     1320
ggtaaa                                           1326

```

5

<210> 104

<211> 442

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 104

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175

Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr
 180 185 190

Trp Pro Ser Glu Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser
 195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Cys Lys Pro
 210 215 220

Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
 225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro Lys Val Thr Cys
 245 250 255

Val Val Val Asp Ile Ser Lys Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Ser Trp
 260 265 270

Phe Val Asp Asp Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Pro Arg Glu
 275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Ser Val Ser Glu Leu Pro Ile Met
 290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn Ser
 305 310 315 320

Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
 325 330 335

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

Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe Phe
 355 360 365

Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala Glu
 370 375 380

Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly Ser Tyr Phe
 385 390 395 400

Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn
 405 410 415

ES 2 791 183 T3

Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr
420 425 430

Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

5 <210> 105
<211> 654
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 105

gacattgtgt tgaccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactgggtc 120
caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggctcc 180
ggggtccttg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240
cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttccgtgg 300
acgttcggtg gaggctccaa gctggaaatc aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc 360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg 420
aacaacttct accccaaaga catcaatgtc aagtggaaga ttgatggcag tgaacgacaa 480
aatggcgctc tgaacagttg gactgatcag gacagcaaag acagcaccta cagcatgagc 540
agcaccctca cgttgaccaa ggacgagtat gaacgacata acagctatac ctgtgaggcc 600
actcacaaga catcaacttc acccattgtc aagagcttca acaggaatga gtgt 654

15 <210> 106
<211> 218
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25 <400> 106

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

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

ES 2 791 183 T3

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

<210> 107

<211> 1329

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 107

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg 60
acttgttctt tctctgggtt ttcactgagc acttatggta tgggtgtgac ctggattcgt 120
cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc 180
tataaaccat ccctgaagag ccggctcaca atctccaagg atacctccaa caaccaggta 240
ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcaaacg 300
gggtatagta acttgtttgc ttactggggc caagggactc tggtcactgt ctctgcagcc 360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gccctggat ctgctgccc aactaactcc 420
atggtgacct tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg 480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc 540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc 600
tgcaacgttg cccaccggc cagcagcacc aagggtggaca agaaaattgt gccagggat 660
tgtggttgta agccttgcat atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc 720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttgtggta 780
gacatcagca aggatgatcc cgagggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggaggtg 840
cacacagctc agacgcaacc ccgggaggag cagttcaaca gcactttccg ctgagtcagt 900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaagt caggggtcaac 960
agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag 1020
gctccacagg tgtacaccat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt 1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat 1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac 1200
ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc 1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct 1320
cctggtaaa 1329

<210> 108

<211> 443

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 108

ES 2 791 183 T3

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

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

Gly Met Gly Val Thr Trp Ile Arg Gln Pro Ser Gly Lys Gly Leu Glu

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg Val Asn
305 310 315 320

Ser Ala Ala Phe Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys
325 330 335

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

Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr Asp Phe
355 360 365

Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln Pro Ala
370 375 380

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

Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly
405 410 415

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 109

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 109

ES 2 791 183 T3

```

gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc      60
gtcacctgca aggccagtc gaattgtgggt actaatgtag cctgggtatca acagaaatta      120
ggacaatctc ctaaaacact gatttactcg gcatcctacc ggtacagtgg agtccctgat      180
cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct      240
gaagacttgg cagagtatct ctgtcagcaa tataacagct atccgtacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                          642

```

<210> 110

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 110

ES 2 791 183 T3

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

<210> 111
 <211> 1329
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 791 183 T3

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5 <400> 111

caggttactc tgaaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtcgt	60
acttggttctt tctctgggtt ttactgaac acttatggta tgggtgtgag ctggattcgt	120
cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacattt actgggatga tgacaagcgc	180
tataacccat ccctgaagag cgggtccaca atctccaagg atgcctccaa caaccgggtc	240
ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcaaaga	300
ggttatgatg attactgggg ttactggggc caagggactc tggtcactat ctctgcagcc	360
aaaacgacac ccccatctgt ctatccactg gcccctggat ctgctgccc aactaactcc	420
atggtgaccc tgggatgcct ggtcaagggc tatttccctg agccagtgc agtgacctgg	480
aactctggat ccctgtccag cgggtgtgcac accttcccag ctgtcctgca gtctgacctc	540
tacactctga gcagctcagt gactgtcccc tccagcacct ggcccagcga gaccgtcacc	600
tgcaacgttg cccacccggc cagcagcacc aaggtggaca agaaaattgt gcccagggat	660
tgtgggttga agccttgcac atgtacagtc ccagaagtat catctgtctt catcttcccc	720
ccaaagccca aggatgtgct caccattact ctgactccta aggtcacgtg tgttggtgta	780
gacatcagca aggatgatcc cgaggtccag ttcagctggt ttgtagatga tgtggagggtg	840
cacacagctc agacgcaacc cggggaggag cagttcaaca gcactttccg ctcagtcagt	900
gaacttccca tcatgcacca ggactggctc aatggcaagg agttcaaagt caggggtcaac	960
agtgcagctt tccctgcccc catcgagaaa accatctcca aaaccaaagg cagaccgaag	1020
gctccacagg tgtacacat tccacctccc aaggagcaga tggccaagga taaagtcagt	1080
ctgacctgca tgataacaga cttcttccct gaagacatta ctgtggagtg gcagtggaat	1140
gggcagccag cggagaacta caagaacact cagcccatca tggacacaga tggctcttac	1200
ttcgtctaca gcaagctcaa tgtgcagaag agcaactggg aggcaggaaa tactttcacc	1260
tgctctgtgt tacatgaggg cctgcacaac caccatactg agaagagcct ctcccactct	1320
cctggtaaa	1329

10 <210> 112
 <211> 443
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 112

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

		420	425	430
	Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys			
	435	440		
5	<210> 113 <211> 642 <212> ADN <213> Secuencia artificial			
10	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"			
	<400> 113			
	gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc			60
	gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggt actaatgtag cctggtttca acagaaacca			120
	ggccaatctc ctaaagcact gatttactcg gcattcttacc ggtacagtgg agtccctgat			180
	cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcatcttca ccatcagcaa tgtgcagctc			240
	gaagacctgg cagagtattt ctgtcagcaa tataacaact atcctctcac gttcggtgct			300
	gggaccaagc tggagctgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca			360
	tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac			420
	cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg			480
	aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg			540
	ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca			600
15	tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt			642
20	<210> 114 <211> 214 <212> PRT <213> Secuencia artificial			
25	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"			
	<400> 114			

ES 2 791 183 T3

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

<210> 115
 <211> 1368
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

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

<400> 115

gaggtcctgc	tgcaacagtc	tggacctgag	gtggtgaagc	ctggggcttc	agtgaagata	60
ccctgcaagg	cttctggata	cacattcact	gactacaaca	tggactgggt	gaagcagagc	120
catggaaaga	gccttgagtg	gattggagag	attaatccta	acaatggtgg	tactttctac	180
aaccagaagt	tcaagggcaa	ggccacattg	actgtagaca	agtccctccag	cacagcctac	240
atggagctcc	gcagcctgac	atctgaggac	actgcagtct	attactgtgc	aagagaggca	300
attactacgg	taggcgctat	ggactactgg	ggtcaaggaa	cctcagtcac	cgtctcctca	360
gccaaaacaa	cacccccatc	agtctatcca	ctggcccctg	ggtgtggaga	tacaactggt	420
tcctccgtga	ctctgggatg	cctggtcaag	ggctacttcc	ctgagtcagt	gactgtgact	480
tggaactctg	gatccctgtc	cagcagtgtg	cacaccttcc	cagctctcct	gcagtctgga	540
ctctacacta	tgagcagctc	agtgactgtc	ccctccagca	cctggccaag	tcagaccgtc	600
acctgcagcg	ttgctcacc	agccagcagc	accacggtgg	acaaaaaact	tgagcccagc	660
gggcccattt	caacaatcaa	cccctgtcct	ccatgcaagg	agtgtcacaa	atgccagct	720
cctaacctcg	aggggtggacc	atccgtcttc	atcttccctc	caaatatcaa	ggatgtactc	780
atgatctccc	tgacacccaa	ggtcacgtgt	gtggtggtgg	atgtgagcga	ggatgaccca	840
gacgtccaga	tcagctgggt	tgtgaacaac	gtggaagtac	acacagctca	gacacaaacc	900
catagagagg	attacaacag	tactatccgg	gtggtcagca	ccctccccat	ccagcaccag	960
gactggatga	gtggcaagga	gttcaaatgc	aaggtcaaca	acaaagacct	cccatcacc	1020
atcgagagaa	ccatctcaaa	aattaaagg	ctagtcagag	ctccacaagt	atacatcttg	1080
ccgccaccag	cagagcagtt	gtccaggaaa	gatgtcagtc	tcacttgcc	ggtcgtgggc	1140
ttcaaccctg	gagacatcag	tgtggagtgg	accagcaatg	ggcatacaga	ggagaactac	1200
aaggacaccg	caccagtcct	agactctgac	ggttcttact	tcatatatag	caagctcaat	1260
atgaaaacaa	gcaagtggga	gaaaacagat	tccttctcat	gcaacgtgag	acacgaggg	1320
ctgaaaaatt	actacctgaa	gaagaccatc	tcccgtctc	cgggtaaa		1368

5

<210> 116

<211> 456

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 116

ES 2 791 183 T3

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

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

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
 35 40 45

ES 2 791 183 T3

Gly	Glu	Ile	Asn	Pro	Asn	Asn	Gly	Gly	Thr	Phe	Tyr	Asn	Gln	Lys	Phe	
50						55					60					
Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Ser	Ser	Thr	Ala	Tyr	
65					70					75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Thr	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
				85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Ala	Ile	Thr	Thr	Val	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	
			100					105					110			
Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	
		115					120					125				
Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Cys	Gly	Asp	Thr	Thr	Gly	Ser	Ser	Val	Thr	
	130					135					140					
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Ser	Val	Thr	Val	Thr	
145					150					155					160	
Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Leu	
				165					170					175		
Leu	Gln	Ser	Gly	Leu	Tyr	Thr	Met	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	
			180					185					190			
Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Cys	Ser	Val	Ala	His	Pro	Ala	
		195					200					205				
Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Asp	Lys	Lys	Leu	Glu	Pro	Ser	Gly	Pro	Ile	Ser	
	210					215					220					
Thr	Ile	Asn	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Glu	Cys	His	Lys	Cys	Pro	Ala	
225					230					235					240	
Pro	Asn	Leu	Glu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Asn	Ile	
				245					250					255		
Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Thr	Pro	Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	
			260					265					270			
Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val	
		275					280					285				
Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp	
	290					295					300					

ES 2 791 183 T3

Tyr Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Gln His Gln
305 310 315 320

Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val Asn Asn Lys Asp
325 330 335

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

Arg Ala Pro Gln Val Tyr Ile Leu Pro Pro Pro Ala Glu Gln Leu Ser
355 360 365

Arg Lys Asp Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Val Gly Phe Asn Pro Gly
370 375 380

Asp Ile Ser Val Glu Trp Thr Ser Asn Gly His Thr Glu Glu Asn Tyr
385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe
420 425 430

Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys
435 440 445

Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
450 455

<210> 117

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 117

ES 2 791 183 T3

```

gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactgtcacc      60
atcacatgtc gagcaagtgg gaatattcac aattatttag catggtatca gcagaaacag      120
ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagcagatgg tgtgccatca      180
aggttcagtg gcagtggatc aggaacacaa tattctctca agatcaacag cctgcagcct      240
gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat ttttggagtt ctccttacac gttcggaggg      300
gggaccaagc tggaaataaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca      360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac      420
cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgtcctg      480
aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg      540
ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca      600
tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt                                642

```

<210> 118

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 118

ES 2 791 183 T3

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

<210> 119

<211> 1329

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 119

cagggttactc	tgaaagagtc	tggccctgga	atattgcagc	cctcccagac	cctcagtcctg	60
acttgttctt	tctctgggtt	ttcactgagc	acttatggta	tgggtgtagg	ctggattcgt	120
cagccttcag	gaaagggctc	agagtggctg	gcagacattt	ggtgggatga	cgataagtac	180
tataacccat	ccctgaagag	ccggctcaca	atctccaagg	atacctccag	caatgaggta	240
ttcctcaaga	tcgccattgt	ggacactgca	gatactgcca	cttactactg	tgctcgaaga	300
ggtcactact	ctgctatgga	ctactggggt	caaggaacct	cagtcaccgt	ctcctcagcc	360
aaaacgacac	ccccatctgt	ctatccactg	gccctgggat	ctgctgcccc	aactaactcc	420
atggtgaccc	tgggatgcct	ggtcaagggc	tatttccctg	agccagtgc	agtgacctgg	480
aactctggat	ccctgtccag	cgggtgtgcac	accttcccag	ctgtcctgca	gtctgacctc	540
tacactctga	gcagctcagt	gactgtcccc	tccagcacct	ggcccagcga	gaccgtcacc	600
tgcaacgctg	cccacccggc	cagcagcacc	aagggtggaca	agaaaattgt	gcccagggat	660
tgtggttgta	agccttgcat	atgtacagtc	ccagaagtat	catctgtctt	catcttcccc	720
ccaaagcccc	aggatgtgct	caccattact	ctgactccta	aggtcacgtg	tgttggtgta	780
gacatcagca	aggatgatcc	cgaggtccag	ttcagctggt	ttgtagatga	tgtggagggtg	840
cacacagctc	agacgcaacc	ccgggaggag	cagttcaaca	gcactttccg	ctcagtcagt	900
gaacttcccc	tcatgcacca	ggactggctc	aatggcaagg	agttcaaatg	caggggtcaac	960
agtgcagctt	tccctgcccc	catcgagaaa	accatctcca	aaaccaaagg	cagaccgaag	1020
gctccacagg	tgtacaccat	tccacctccc	aaggagcaga	tggccaagga	taaagtcagt	1080
ctgacctgca	tgataacaga	cttcttccct	gaagacatta	ctgtggagtg	gcagtggaat	1140
gggcagccag	cggagaacta	caagaacact	cagcccatca	tggacacaga	tggctcttac	1200
ttcgtctaca	gcaagctcaa	tgtgcagaag	agcaactggg	aggcaggaaa	tactttcacc	1260
tgctctgtgt	tacatgaggg	cctgcacaac	caccatactg	agaagagcct	ctcccactct	1320
cctgggtaaa						1329

5

<210> 120

<211> 443

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 120

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His Asn His His
420 425 430

Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440

5 <210> 121
<211> 642
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 121

gacattgtaa tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga caggggtcagc 60

gtcacctgca aggccagtca gaatgtgggt actaatgtag cctggatatca acagaaacca 120

gggcaatctc ctaaagcact gattttactcg ccatacctacc ggtacagtgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagaatattt ctgtcagcaa tataacagct atcctcacac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaatgaa acgggctgat gctgcaccaa ctgtatccat cttcccacca 360

tccagtgagc agttaacatc tggaggtgcc tcagtcgtgt gcttcttgaa caacttctac 420

cccaaagaca tcaatgtcaa gtggaagatt gatggcagtg aacgacaaaa tggcgctcctg 480

aacagttgga ctgatcagga cagcaaagac agcacctaca gcatgagcag caccctcacg 540

ttgaccaagg acgagtatga acgacataac agctatacct gtgaggccac tcacaagaca 600

tcaacttcac ccattgtcaa gagcttcaac aggaatgagt gt 642

15 <210> 122
<211> 214
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25 <400> 122

ES 2 791 183 T3

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

<210> 123
 <211> 1335
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

ES 2 791 183 T3

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

<400> 123

caggttactc tgaagagtc tggccctggg atattgcagc cctcccagac cctcagtctg	60
acttggttctt tctctgggtt ttcactgagc acttctggta tgggtgtgag ttggattcgt	120
cagccttcag gaaagggctt ggagtggctg gcacacaatg actgggatga tgacaagcgc	180
tataagtcac ccctgaagag ccggctcaca atatccaagg atacctccag aaaccaggtg	240
ttcctcaaga tcaccagtgt ggacactgca gatactgcca catactactg tgctcgaaga	300
gttgggggat tagagggcta ttttgattac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc	360
tcagccaaaa cgacaccccc atctgtctat ccactggccc ctggatctgc tgcccaaact	420
aactccatgg tgaccctggg atgcctggtc aagggctatt tccctgagcc agtgacagtg	480
acctggaact ctggatccct gtccagcggg gtgcacacct tcccagctgt cctgcagtct	540
gacctctaca ctctgagcag ctcaagtact gtcccctcca gcacctggcc cagcgagacc	600
gtcacctgca acgttgccca cccggccagc agcaccaagg tggacaagaa aattgtgccc	660
agggattgtg gttgtaagcc ttgcatatgt acagtcccag aagtatcatc tgtcttcac	720
ttccccccaa agcccaagga tgtgctcacc attactctga ctctaaggt cacgtgtgtt	780
gtggtagaca tcagcaagga tgatcccag gtccagttca gctggtttgt agatgatgtg	840
gaggtgcaca cagctcagac gcaaccccgg gaggagcagt tcaacagcac tttccgctca	900
gtcagtgaac ttcccatcat gcaccaggac tggctcaatg gcaaggagtt caaatgcagg	960
gtcaacagtg cagctttccc tgcccccatc gagaaaacca tctccaaaac caaaggcaga	1020
ccgaaggctc cacagggtgt caccattcca cctcccagg agcagatggc caaggataaa	1080
gtcagtctga cctgcatgat aacagacttc ttccctgaag acattactgt ggagtggcag	1140
tggaatgggc agccagcggg gaactacaag aacactcagc ccatcatgga cacagatggc	1200
tcttacttcg tctacagcaa gctcaatgtg cagaagagca actgggaggc aggaaatact	1260
ttcacctgct ctgtgttaca tgagggcctg cacaaccacc atactgagaa gagcctctcc	1320
cactctcctg gtaaa	1335

5

<210> 124

<211> 445

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 124

ES 2 791 183 T3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
 20 25 30

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

ES 2 791 183 T3

Trp	Leu	Ala	His	Asn	Asp	Trp	Asp	Asp	Asp	Lys	Arg	Tyr	Lys	Ser	Ser	50	55	60
Leu	Lys	Ser	Arg	Leu	Thr	Ile	Ser	Lys	Asp	Thr	Ser	Arg	Asn	Gln	Val	65	70	75
Phe	Leu	Lys	Ile	Thr	Ser	Val	Asp	Thr	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	85	90	95
Cys	Ala	Arg	Arg	Val	Gly	Gly	Leu	Glu	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	100	105	110
Gln	Gly	Thr	Thr	Leu	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	115	120	125
Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	130	135	140
Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	145	150	155
Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	165	170	175
Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	180	185	190
Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Glu	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	195	200	205
Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	210	215	220
Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe	Ile	225	230	235
Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	Lys	245	250	255
Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	Gln	260	265	270
Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	275	280	285
Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	Leu	290	295	300

ES 2 791 183 T3

Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys Arg
305 310 315 320

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

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

Lys Glu Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Thr
355 360 365

Asp Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Asp Thr Asp Gly
385 390 395 400

Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu
405 410 415

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

His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 125

<211> 654

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 125

gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttagctgtat ctctggggca gagggccacc	60
atctcatgca gggccagcca aagtgtcagt acatctaggt ttagttatat gcaactggttc	120
caacagaaac caggacaggc acccaaactc ctcatcaagt atgcatccaa cctagaatct	180
ggggtccttg ccaggttcag tggcagtggt tctgggacag acttcaccct caacatccat	240
cctgtggagg gggaggatac tgcaacatat tactgtcagc acagttggga gattccgtac	300
acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaacgggctg atgctgcacc aactgtatcc	360
atcttcccac catccagtga gcagttaaca tctggagggtg cctcagtcgt gtgcttcttg	420

15

ES 2 791 183 T3

aacaacttct	accccaaaga	catcaatgtc	aagtggaaga	ttgatggcag	tgaacgacaa	480
aatggcgctcc	tgaacagttg	gactgatcag	gacagcaaag	acagcaccta	cagcatgagc	540
agcaccctca	cgttgaccaa	ggacgagtat	gaacgacata	acagctatac	ctgtgaggcc	600
actcacaaga	catcaacttc	acccattgtc	aagagcttca	acaggaatga	gtgt	654

5	<210> 126
	<211> 218
	<212> PRT
	<213> Secuencia artificial
10	<220>
	<221> fuente
	<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
	<400> 126

ES 2 791 183 T3

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

<210> 127
 <211> 360
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

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

<400> 127

gaagtgttgt	tgcagcagtc	agggccggag	ttggtaaaac	cgggagcgtc	ggtgaaaatc	60
ccgtgcaaag	cgtcggggta	tacgtttacg	gactataaca	tggattgggt	gaaacagtcg	120
catgggaaat	cgcttgaatg	gattggtcag	atcaatccga	ataatggagg	aatcttcttt	180
aatcagaagt	ttaaaggaaa	agcgacgctt	acagtcgata	agtcgtcgaa	cacggcgctc	240
atggaagtac	ggtcgcttac	gtcgggaagat	acggcggtct	attactgtgc	gagggaggcg	300
5 attacgacgg	tgggagcgat	ggactattgg	ggacaaggga	cgtcggtcac	ggtatcgtcg	360

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

15 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 128

Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Ser	Tyr
1				5		

20 <210> 129

<211> 357

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<221> fuente

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

<400> 129

30 caggtgacac	tcaaagaatc	aggacccgga	atccttcagc	ccagccagac	cttgtcgctg	60
acttgttcgt	tctccggttt	cagcctgaat	acttatggga	tgggtgtgtc	atggatcagg	120
caaccgtccg	ggaaaggatt	ggagtggctc	gcgcacatct	actgggacga	tgacaaacgc	180
tacaatcctt	cgctgaagag	ccgattgacg	atttccaagg	atgcctcgaa	caaccgggta	240
tttcttaaga	tcacgtcggg	cgatacggca	gacacggcga	cctattactg	cgcccaaaga	300
gggtacgatg	actattgggg	atattggggc	caggggacac	tcgtcacaat	ttcagct	357

<210> 130

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

40 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 130

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met
1 5

5 <210> 131
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

15 <400> 131
caggtcacgc tgaagagtc aggtcccgga atccttcaac cttcgcagac attgtcactc 60
acatgttcct tctccgggtt ctcgctctcg acttatggca tgggtgtagg atggattcgg 120
cagcccagcg ggaaggggct tgagtgggtg gcggatatct ggtgggacga cgacaaatac 180
tacaatccga gcctgaagtc ccgcctcacc atttcgaaag atacgtcatc aaacgaagtc 240
tttttgaaga tcgccatcgt ggacacggcg gatacagcga cgtattactg cgccagaagg 300
ggacactaca gcgcaatgga ttattgggga caggggacct cggtgactgt gtcgtcc 357

20 <210> 132
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 132

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Gly Met
1 5

30 <210> 133
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

40 <400> 133
gacatccaaa tgaccagtc acccgcgagc ctttcggcgt cggtcggaga aacggtcacg 60
atcacgtgcc ggacatcaga gaattctccat aactacctcg cgtggatatca acagaagcag 120
gggaagtcgc ccagttgct tgtatacgat gcgaaaacgt tggcggatgg ggtgccgtcc 180
agattctcgg gatcgggctc ggggacgcag tactcgctca agatcaattc gctgcagccg 240
gaggactttg ggtcgtacta ttgtcagcat ttttggatcat caccgtatac atttggaggt 300
ggaacgaaac ttgagattaa g 321

5 <210> 134
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 134

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met
 1 5

15 <210> 135
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
 <400> 135

25 gatatcgtca tgaccagtc ccagaagttc atgtcaactt cagtgggaga cagagtgtcc 60
 gtcacatgta aagcctcgca aaatgtggga accaacgtag cgtgggtcca gcagaaacct 120
 ggccaatcac cgaaggcact gatctactcg gccagctata ggtactcggg agtaccagat 180
 cggtttacgg ggtcggggag cgggacggac tttatcctca ctatttccaa tgtccagtcg 240
 gaggaccttg cggaatactt ctgccagcag tataacaact atcccctcac gtttggtgct 300
 ggtacaaaat tggagttgaa g 321

30 <210> 136
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"
 <400> 136

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Asn
 1 5

40 <210> 137
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

ES 2 791 183 T3

<400> 137

gacatcgtga tgacacagtc acagaaattc atgtccacat ccgtcgggtga tagagtatcc 60

gtcacgtgta aggcctcgca aaacgtagga actaatgtgg cgtgggtatca acagaagcca 120

ggacagtcac ccaaagcact catctacagc ccctcatatc ggtacagcgg ggtgccggac 180

aggttcacgg gatcggggag cgggaccgat tttaactga ccatttcgaa tgtccagtcg 240

gaggaccttg cggaatactt ctgccagcag tataactcgt accctcacac gtttggaggt 300

ggcactaagt tggagatgaa a 321

5 <210> 138
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

15 <400> 138

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp
1 5

20 <210> 139
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 139

Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

35 <210> 140
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

45 <400> 140

Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr Gly Met Gly
1 5 10

50 <210> 141
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 141

Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr Gly Met Gly
1 5 10

5 <210> 142
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 142

15 Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Met Gly
1 5 10

<210> 143
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 143

Asn Pro Asn Asn Gly Gly
1 5

30 <210> 144
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

40 <400> 144

Asn Pro Ser Asn Gly Arg
1 5

45 <210> 145
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 145

55 Tyr Trp Asp Asp Asp
1 5

<210> 146
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

5 <400> 146

Trp Trp Asp Asp Asp
1 5

10 <210> 147
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 147

Asp Trp Asp Asp Asp
1 5

20 <210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

30 <400> 148

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile
1 5

35 <210> 149
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 149

45 <210> 150
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Ser
1 5

50 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 150

Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys
1 5

60 <210> 151

<211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

10

<400> 151

Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Thr
 1 5

<210> 152
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

20

<400> 152

Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys
 1 5

25

<210> 153
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

35

<400> 153

Asn Asp Trp Asp Asp Asp Lys
 1 5

40

<210> 154
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 154

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr
 1 5 10

50

<210> 155
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

55

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 155

Ala	Arg	Glu	Val	Leu	Asp	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10	

5

<210> 156

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

15

<400> 156

Ala	Gln	Thr	Gly	Tyr	Ser	Asn	Leu	Phe	Ala	Tyr
1				5					10	

20

<210> 157

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 157

Ala	Gln	Arg	Gly	Tyr	Asp	Asp	Tyr	Trp	Gly	Tyr
1				5					10	

30

<210> 158

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

40

<400> 158

Ala	Arg	Arg	Gly	His	Tyr	Ser	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5					10	

45

<210> 159

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 159

55

Ala	Arg	Arg	Val	Gly	Gly	Leu	Glu	Gly	Tyr	Phe	Asp	Tyr
1				5					10			

<210> 160

<211> 6

<212> PRT

60

ES 2 791 183 T3

<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 160

	Glu	Asn	Leu	His	Asn	Tyr	
	1				5		

10 <210> 161
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

20 <400> 161

	Glu	Ser	Val	Asp	Asn	Tyr	Gly	Ile	Ser	Phe
	1				5					10

25 <210> 162
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 162

	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn
	1				5	

35 <210> 163
<211> 6
<212> PRT
40 <213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

45 <400> 163

	Gly	Asn	Ile	His	Asn	Tyr
	1				5	

50 <210> 164
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

55 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 164

60

	Gln	Ser	Val	Ser	Thr	Ser	Arg	Phe	Ser	Tyr
	1				5					10

ES 2 791 183 T3

<210> 165
<211> 972
<212> ADN
<213> Mus *sp.*

5

<400> 165

```
gccaaaacga ccccccatc tgtctatcca ctggcccctg gatctgctgc ccaaactaac      60
tccatggtga ccctgggatg cctgggtcaag ggctatttcc ctgagccagt gacagtgacc      120
tggaactctg gatccctgtc cagcgggtgtg cacaccttcc cagctgtcct gcagtctgac      180
ctctacactc tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggcccag cgagaccgtc      240
acctgcaacg ttgcccaccc ggccagcagc accaaggtgg acaagaaaat tgtgcccagg      300
gattgtggtt gtaagccttg catatgtaca gtcccagaag tatcatctgt cttcatcttc      360
cccccaaagc ccaaggatgt gctcaccatt actctgactc ctaaggtcac gtgtgtttgtg      420
gtagacatca gcaaggatga tcccggaggtc cagttcagct ggtttgtaga tgatgtggag      480
gtgcacacag ctgagacgca accccgggag gagcagttca acagcacttt ccgctcagtc      540
agtgaacttc ccatcatgca ccaggactgg ctcaatggca aggagttcaa atgcagggtc      600
aacagtgcag ctttccctgc ccccatcgag aaaaccatct ccaaaaccaa aggcagaccg      660
aaggctccac aggtgtacac cattccacct cccaaggagc agatggccaa ggataaagtc      720
agtctgacct gcatgataac agacttcttc cctgaagaca ttactgtgga gtggcagtggtg      780
aatgggcagc cagcggagaa ctacaagaac actcagccca tcatggacac agatggctct      840
tacttcgtct acagcaagct caatgtgcag aagagcaact gggaggcagg aaatactttc      900
acctgctctg tgttacatga gggcctgcac aaccaccata ctgagaagag cctctcccac      960
tctcctggta aa                                                                972
```

10

<210> 166
<211> 324
<212> PRT
<213> Mus *sp.*

15

<400> 166

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

Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

Val Gln Lys Ser Asn Trp Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val
290 295 300

Leu His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His
305 310 315 320

Ser Pro Gly Lys

<210> 167
<211> 1008
<212> ADN
<213> Mus *sp.*

<400> 167

gccccaaacaa ccccccatc agtctatcca ctggcccctg ggtgtggaga tacaactggt 60
tcctccgtga ctctgggatg cctgggtcaag ggctacttcc ctgagtcagt gactgtgact 120
tggaactctg gatccctgtc cagcagtgtg cacaccttcc cagctctcct gcagtctgga 180
ctctacacta tgagcagctc agtgactgtc ccctccagca cctggccaag tcagaccgtc 240
acctgcagcg ttgctcacc agccagcagc accacgggtg acaaaaaact tgagcccagc 300
gggcccattt caacaatcaa cccctgtcct ccatgcaagg agtgtcacia atgccagct 360
cctaacctcg aggggtggacc atccgtcttc atcttccctc caaatatcaa ggatgtactc 420
atgatctccc tgacacccaa ggtcacgtgt gtgggtgggtg atgtgagcga ggatgacca 480
gacgtccaga tcagctgggtt tgtgaacaac gtggaagtac acacagctca gacacaaacc 540
catagagagg attacaacag tactatccgg gtgggtcagca ccctcccat ccagcaccag 600
gactggatga gtggcaagga gttcaaatgc aaggtcaaca acaagacct cccatcacc 660
atcgagagaa ccatctcaaa aattaaagg ctagtacag ctccacaagt atacatcttg 720
ccgccaccag cagagcagtt gtccaggaaa gatgtcagtc tcaattgcct ggtcgtgggc 780
ttcaaccctg gagacatcag tgtggagtgg accagcaatg ggcatacaga ggagaactac 840
aaggacaccg caccagtcct agactctgac ggttcttact tcatatatag caagctcaat 900
atgaaaacaa gcaagtggga gaaaacagat tccttctcat gcaacgtgag acacgagggt 960
ctgaaaaatt actacctgaa gaagaccatc tcccgggtctc cgggtaaa 1008

<210> 168
<211> 336
<212> PRT
<213> Mus *sp.*

<400> 168

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Ile Tyr Ser Lys Leu Asn Met Lys Thr Ser
290 295 300

Lys Trp Glu Lys Thr Asp Ser Phe Ser Cys Asn Val Arg His Glu Gly
305 310 315 320

Leu Lys Asn Tyr Tyr Leu Lys Lys Thr Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
325 330 335

<210> 169

<211> 321

<212> ADN

<213> Mus *sp.*

<400> 169

cgggctgatg ctgcaccaac tgtatccatc ttcccacccat ccagtgagca gttaacatct 60

ggaggtgcct cagtcgtgtg cttcttgaac aacttctacc ccaaagacat caatgtcaag 120

tggaagattg atggcagtga acgacaaaat ggcgtcctga acagttggac tgatcaggac 180

agcaaagaca gcacctacag catgagcagc accctcacgt tgaccaagga cgagtatgaa 240

cgacataaca gctatacctg tgaggccact cacaagacat caacttcacc cattgtcaag 300

agcttcaaca ggaatgagtg t 321

<210> 170

<211> 107

<212> PRT

<213> Mus *sp.*

<400> 170

ES 2 791 183 T3

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
35 40 45

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
65 70 75 80

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
100 105

<210> 171
<211> 990
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 171

5

gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcccccta gcagcaagag tacatccggg 60
 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 120
 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 180
 ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 240
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 300
 aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 360
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 420
 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg 480
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 540
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 600
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 660
 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa 720
 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 780
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac ccccccagtg 840
 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 900
 cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 960
 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 990

<210> 172

<211> 330

5 <212> PRT

<213> *Homo sapiens*

<400> 172

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

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

10

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 173
<211> 321
<212> ADN
<213> *Homo sapiens*

<400> 173

cgcacagttg ctgccccag cgtgttcatt ttcccaccta gcgatgagca gctgaaaagc 60
ggctactgcct ctgtcgtatg cttgctcaac aacttttacc cacgtgaggc taaggtgcag 120
tggaaagtgg ataatgcact tcaatctgga aacagtcaag agtccgtgac agaacaggac 180
agcaaagact caacttattc actctcttcc accctgactc tgtccaaggc agactatgaa 240
aaacacaagg tatacgcctg cgagggttaca caccagggtt tgtctagtcc tgtcaccaag 300
tccttcaata ggggcgaatg t 321

<210> 174
<211> 107
<212> PRT
<213> *Homo sapiens*

<400> 174

ES 2 791 183 T3

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 175

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 175

ES 2 791 183 T3

gaagtgttgt tgcagcagtc agggccggag ttggtaaaac cgggagcgtc ggtgaaaatc 60
ccgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggattgggt gaaacagtcg 120
catgggaaat cgcttgaatg gattgggtcag atcaatccga ataatggagg aatcttcttt 180
aatcagaagt ttaaaggaaa agcgacgctt acagtcgata agtcgtcgaa cacggcgttc 240
atggaagtac ggtcgccttac gtcggaagat acggcgggtct attactgtgc gagggaggcg 300
attacgacgg tgggagcgat ggactattgg ggacaaggga cgtcgggtcac ggtatcgtcg 360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg 420
ggcactgcag cactcgggtg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 720
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggttaa gttcaactgg 840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
agtacatacc gtgtagtcag tgtttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa 1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtctg 1260
cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 176

<211> 450

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 176

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
 450

<210> 177
 <211> 1350
 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 177

caagtgcac	ttgtgcagtc	gggtgcggaa	gtcaaaaagc	cgggagcgtc	ggtgaaagta	60
tcgtgtaaag	cgctcgggata	tacgttttacg	gactataaca	tggactgggt	acgacaggca	120
ccggggaaat	cgttggaatg	gatcggacag	attaatccga	acaatggggg	aattttcttt	180
aatcagaaat	tcaaaggacg	ggcgacgttg	acggtcgata	catcgacgaa	tacggcgtat	240
atggaattga	ggtcgcttcg	ctcggacgat	acggcgggtct	attactgcgc	cagggaggcg	300
atcacgacgg	taggggcat	ggattatttg	ggacagggga	cgcttgtagc	ggtatcgtcg	360
gcctcaacaa	aaggaccaag	tgtgttccca	ctcgccccta	gcagcaagag	tacatccggg	420
ggcactgcag	cactcggctg	cctcgtcaag	gattattttc	cagagccagt	aaccgtgagc	480
tggaacagtg	gagcactcac	ttctggtgtc	catacttttc	ctgctgtcct	gcaaagctct	540
ggcctgtact	cactcagctc	cgtcgtgacc	gtgccatctt	catctctggg	cactcagacc	600
tacatctgta	atgtaaacca	caagcctagc	aatactaagg	tcgataagcg	ggtggaaccc	660
aagagctgcg	acaagactca	cacttgctcc	ccatgccctg	cccctgaact	tctgggagggt	720
cccagcgtct	ttttgttccc	accaaagcct	aaagatactc	tgatgataag	tagaacaccc	780
gaggtgacat	gtgttggtgt	agacgtttcc	cacgaggacc	cagagggtta	gttcaactgg	840
tacgttgatg	gagtcgaagt	acataatgct	aagaccaagc	ctagagagga	gcagtataat	900
agtacatacc	gtgtagtcag	tgttctcaca	gtgctgcacc	aagactggct	caacggcaaa	960
gaatacaaat	gcaaagtgtc	caacaaagca	ctcccagccc	ctatcgagaa	gactattagt	1020
aaggcaaagg	ggcagcctcg	tgaaccacag	gtgtacactc	tgccacccag	tagagaggaa	1080
atgacaaaga	accaagtctc	attgacctgc	ctggtgaaag	gcttctaccc	cagcgacatc	1140
gccgttgagt	gggagagtaa	cggtcagcct	gagaacaatt	acaagacaac	ccccccagtg	1200
ctggatagtg	acgggtcttt	ctttctgtac	agtaagctga	ctgtggacaa	gtcccgtctg	1260
cagcagggtg	acgtcttcag	ctgttccgtg	atgcacgagg	cattgcacaa	ccactacacc	1320
cagaagtac	tgagcctgag	cccagggaag				1350

<210> 178

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

ES 2 791 183 T3

<400> 178

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

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

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

ES 2 791 183 T3

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 179
<211> 1350
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente

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

<400> 179

caagtccagc ttgtccagtc gggagcggaa gtgaagaaac cggggtcgtc ggtcaaagta	60
tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttacg gactataaca tggattgggt acgacaggct	120
ccgggaaaat cattggaatg gattggacag attaatccga ataatggggg tatcttcttt	180
aatcaaaagt ttaaaggagg ggcgacgttg acgggtggaca aatcgacaaa tacggcgtat	240
atggaattgt cgtcgcttcg gtcggaggac acggcggtgt attactgcgc gagggaggcg	300
atcacgacgg tcggggcgat ggattattgg ggacagggaa cgcttgtgac ggtatcgtcg	360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg	420
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc	480
tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct	540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc	600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc	660
aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg	720
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc	780
gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg	840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat	900
agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa	960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt	1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa	1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc	1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg	1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtctg	1260
cagcagggtg acgtcttcag ctgttcctgt atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc	1320
cagaagtcac tgagcctgag cccaggggaag	1350

<210> 180

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 180

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 181

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 181

cagggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaaagtc 60
tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg 120
cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt 180
aatcagaaat tcaaaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240
atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcggctc actattgtgc gagggaggcg 300
attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg 360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg 420
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 720
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg 840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa 1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtg 1260
cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 182

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 182

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 183

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 183

ES 2 791 183 T3

caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc 60
 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg 120
 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt 180
 aatcagaaat tccagggag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240
 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcggctc actattgtgc gagggaggcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctg 360
 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg 420
 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
 ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
 aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 720
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg 840
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa 1080
 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 1260
 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccaactacacc 1320
 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 184

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 184

ES 2 791 183 T3

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

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

ES 2 791 183 T3

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415
 Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445
 Gly Lys
 450

<210> 185

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 185

caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc 60
tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaaagc 120
cctggacagg gtcttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggagg gatcttcttt 180
aatcagaaat tccagggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240
atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg 300
attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg 360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctcgccccta gcagcaagag tacatccggg 420
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
aagagctgcg acaagactca cacttggtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg 720
cccagcgtct ttttggtccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cacgaggacc cagagggtta gttcaactgg 840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa 960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa 1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 1260
cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 186
<211> 450
5 <212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
10 <221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
<400> 186

ES 2 791 183 T3

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

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

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

ES 2 791 183 T3

Gly 50	Gln	Ile	Asn	Pro	Asn	Asn 55	Gly	Gly	Ile	Phe	Phe 60	Asn	Gln	Lys	Phe
Gln 65	Gly	Arg	Val	Thr	Leu 70	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser 75	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser 85	Leu	Arg	Ser	Asp 90	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Glu	Ala 100	Ile	Thr	Thr	Val	Gly 105	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp 110	Gly	Gln
Gly	Thr	Leu 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser 135	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly 140	Gly	Thr	Ala	Ala
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 165	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro
Ser	Ser	Ser 195	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 200	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val 205	Asn	His	Lys
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Arg	Val	Glu	Pro 220	Lys	Ser	Cys	Asp
Lys 225	Thr	His	Thr	Cys	Pro 230	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 235	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu 245	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 250	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 255	Ile
Ser	Arg	Thr	Pro 260	Glu	Val	Thr	Cys	Val 265	Val	Val	Asp	Val	Ser 270	His	Glu
Asp	Pro	Glu 275	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 280	Tyr	Val	Asp	Gly	Val 285	Glu	Val	His
Asn	Ala 290	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 295	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 300	Ser	Thr	Tyr	Arg

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 187

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 187

ES 2 791 183 T3

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg 60
tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg 120
cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatggggg aatctttttc 180
aatcagaagt ttaaagggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat 240
atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcggctt attactgcgc gagggagcg 300
attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg 360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg 420
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg 720
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg 840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa 1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 1260
cagcagggtg acgtcttcag ctgttcctg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 188

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 188

ES 2 791 183 T3

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 189

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 189

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg 60
 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg 120
 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatggggg aatctttttc 180
 aatcagaagt ttcaggggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat 240
 atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcggctt attactgcgc gagggaagcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg 360
 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgccccta gcagcaagag tacatccggg 420
 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480

 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
 ggctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
 aagagctgcg acaagactca cacttgctcc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg 720
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cacgaggacc cagaggtaa gttcaactgg 840
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa 1080
 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 1260
 cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaaag 1350

<210> 190

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 190

ES 2 791 183 T3

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Gly Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

ES 2 791 183 T3

Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	85	90	95
Ala	Arg	Glu	Ala	Ile	Thr	Thr	Val	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	100	105	110
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	115	120	125
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	130	135	140
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	145	150	155
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	165	170	175
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	180	185	190
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	195	200	205
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	210	215	220
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	225	230	235
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	245	250	255
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	260	265	270
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	275	280	285
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	290	295	300
Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	305	310	315
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	325	330	335

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 191
<211> 1347
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 191

cagggtgacac tcaaagaatc aggacccgga atccttcagc ccagccagac cttgtcgctg 60
 acttggttcgt tctccggttt cagcctgaat acttatggga tgggtgtgtc atggatcagg 120
 caaccgtccg ggaaaggatt ggagtggctc gcgcacatct actgggacga tgacaaacgc 180
 tacaatcctt cgctgaagag ccgattgacg atttccaagg atgcctcgaa caaccgggta 240
 tttcttaaga tcacgtcggc cgatacggca gacacggcga cctattactg cgcccaaaga 300
 ggggtacgatg actattgggg atattggggc caggggacac tcgtcacaat ttcagctgcc 360
 tcaacaaaag gaccaagtgt gttcccactc gccctagca gcaagagtac atccgggggc 420
 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg 480
 aacagtggag cactcacttc tgggtgtccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc 540
 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac 600
 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag 660
 agctgcgaca agactcacac ttgtcccca tgccctgccc ctgaacttct gggcgggtccc 720
 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacacccgag 780
 gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac 840
 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt 900
 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagt cgtcaccaag actggctcaa cggcaaagaa 960
 taaaaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag 1020
 gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg 1080
 acaaagaacc aagtctcatt gacctgctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc ccagtgctg 1200
 gatagtgcg ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag 1260
 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagagggcat tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcactga gcctgagccc agggaag 1347

<210> 192

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 192

ES 2 791 183 T3

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

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

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

ES 2 791 183 T3

Cys Ala Gln Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110
 Thr Leu Val Thr Ile Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 115 120 125
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 130 135 140
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 165 170 175
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
 210 215 220
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn
 275 280 285
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 290 295 300
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 305 310 315 320
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 325 330 335
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr
 340 345 350

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 193

<211> 1347

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 193

caggtgactt tgaagaatc cgggtcccgca ttggtaaagc caaccagac acttacgctc	60
acatgtacat tttccggatt cagcttgaac acttacggga tgggagtgtc gtggattcgg	120
caacctccgg ggaaggctct ggagtggctg ggcacatct actgggatga tgacaaaagg	180
tataaccct cacttaaac gagactgacg atctcgaagg acacaagcaa gaatcaggtc	240
gtcctcacga ttacgaatgt agaccgggtg gatactgccg tctattactg cgcgcaacgc	300
gggtatgatg actactgggg atattggggg cagggcacc tcgtgaccat ctctcagcc	360
tcaacaaaag gaccaagtgt gttcccactc gccctagca gcaagagtac atccgggggc	420
actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg	480
aacagtggag cactcacttc tgggtgtccat acttttctg ctgtcctgca aagctctggc	540
ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac	600
atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag	660
agctgcgaca agactcacac ttgtcccca tgccctgcc ctgaacttct gggcgggtccc	720

```

agcgtctttt tggtcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacacccgag      780
gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttcccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac      840
gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt      900
acataccgtg tagtcagtgt tctcacagtg ctgcaccaag actgggtcaa cggcaaagaa      960
tacaaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag     1020
gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg     1080
acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc     1140
gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtctg     1200
gatagtgcag ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag     1260
cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagcaggcat tgcacaacca ctacaccag     1320
aagtcactga gcctgagccc agggaag                                           1347

```

<210> 194

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 194

```

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

```

```

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr
20           25           30

```

```

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

```

```

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
50           55           60

```

```

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

```

```

Val Leu Thr Ile Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85           90           95

```

```

Cys Ala Gln Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
100          105          110

```

ES 2 791 183 T3

Thr	Leu	Val	Thr	Ile	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	115	120	125
Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	130	135	140
Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	145	150	155
Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	165	170	175
Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	180	185	190
Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	195	200	205
Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	210	215	220
Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	225	230	235
Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	245	250	255
Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	260	265	270
Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	275	280	285
Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	290	295	300
Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	305	310	315
Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	325	330	335
Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	340	345	350
Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	355	360	365

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

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

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

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

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

Lys

<210> 195

<211> 1347

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 195

caagtaacgc tcaaggagtc cggacccacc ttggtgaagc cgacgcagac cttgactctt	60
acgtgcactt tctcgggggtt ttactgaat acgtacggga tgggtgtctc atggatcagg	120
caacctccgg ggaaggatt ggaatggctg gcgcacatct actgggatga cgataagaga	180
tataacccaa gcctcaagtc gcggctcacc attacaaaag atacatcgaa aaatcaggtc	240
gtacttacta tcacgaacat ggaccccgctg gacacagcaa catattactg tgcccagcgc	300
ggctatgacg attattgggg ttactgggga cagggaacac tggtcacggt gtccagcgcc	360
tcaacaaaag gaccaagtgt gttccctc gcccctagca gcaagagtac atccgggggc	420
actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg	480
aacagtggag cactcacttc tgggtgtccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc	540
ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac	600
atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag	660
agctgcgaca agactcacac ttgtcccca tgccctgccc ctgaacttct gggcggtccc	720
agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacaccgcag	780
gtgacatgtg ttgtttaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac	840

gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt 900
 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagtg ctgcaccaag actgggtcaa cggcaaagaa 960
 tacaaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag 1020
 gcaaagggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg 1080
 acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtg 1200
 gatagtgacg ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag 1260
 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagaggcat tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcactga gcctgagccc agggaag 1347

<210> 196

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 196

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Asn Thr Tyr
 20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Tyr Trp Asp Asp Asp Lys Arg Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Val Leu Thr Ile Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Gln Arg Gly Tyr Asp Asp Tyr Trp Gly Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

Lys

<210> 197

<211> 1347

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 197

caggtcacgc tgaagagtc aggtcccga atccttcaac cttcgagac attgtcactc 60
 acatgttcct tctccgggtt ctcgctctcg acttatggca tgggtgtagg atggattcgg 120
 cagcccagcg ggaaggggct tgagtgggtt gcgatatctt ggtgggacga cgacaaatac 180
 tacaatccga gcctgaagtc ccgcctcacc atttcgaaag atacgtcatc aaacgaagtc 240
 tttttgaaga tcgccatcgt ggacacggcg gatacagcga cgtattactg cgccagaagg 300
 ggacactaca gcgcaatgga ttattgggga caggggacct cggtgactgt gtcgtccgcc 360
 tcaacaaaag gaccaagtgt gttcccactc gccctagca gcaagagtac atccgggggc 420
 actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg 480
 aacagtggag cactcacttc tgggtgtccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc 540
 ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac 600
 atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctg ataagcgggt ggaaccaag 660
 agctgcgaca agactcacac ttgtcccca tgccctgcc ctgaacttct gggcggtccc 720
 agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacacccgag 780
 gtgacatgtg ttgtttaga cgtttccac gaggaccag aggttaagtt caactggtac 840
 gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt 900
 acataccgtg tagtcagtgt tctcacagt ctcaccaag actggctcaa cggcaaagaa 960

 taaaaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag 1020
 gcaaaggggc agcctcgtga accacagggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg 1080
 acaaagaacc aagtctcatt gacctgctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc ccagtgctg 1200
 gatagtgacg ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag 1260
 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagaggcat tgcacaacca ctacaccag 1320
 aagtcactga gcctgagccc agggaag 1347

<210> 198

<211> 449

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 198

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

Lys

<210> 199

<211> 1347

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 199

cagatcactt	tgaagaaaag	cggaccgacc	ttggtcaagc	ccacacaaac	cctcacgctc	60
acgtgtacat	tttcgggggt	ctcgctttca	acttacggga	tgggagtagg	gtggattcgc	120
cagccgcctg	gtaaagcgtt	ggagtggctt	gcagacatct	ggtgggacga	cgataagtac	180
tataatccct	cgctcaagtc	cagactgacc	atcacgaaag	atacgagcaa	gaaccaggtc	240
gtgctgacaa	tgactaacat	ggacccagtg	gatacggcta	catattactg	cgccaggcgg	300
ggtcactact	cagcgatgga	ttattggggc	cagggaacac	tggtaacggt	gtcgtccgcc	360
tcaacaaaag	gaccaagtgt	gttcccactc	gcccctagca	gcaagagtac	atccgggggc	420
actgcagcac	tcggctgcct	cgtcaaggat	tattttccag	agccagtaac	cgtgagctgg	480
aacagtggag	cactcacttc	tgggtgtccat	acttttcctg	ctgtcctgca	aagctctggc	540
ctgtactcac	tcagctccgt	cgtgaccgtg	ccatcttcat	ctctgggcac	tcagacctac	600
atctgtaatg	taaaccacaa	gcctagcaat	actaaggctc	ataagcgggt	ggaacccaag	660
agctgcgaca	agactcacac	ttgtccccc	tgccctgccc	ctgaacttct	gggcggtccc	720
agcgtctttt	tgttcccacc	aaagcctaaa	gatactctga	tgataagtag	aacacccgag	780
gtgacatgtg	ttgttgtaga	cgtttcccac	gaggaccag	aggttaagtt	caactggtac	840
gttgatggag	tcgaagtaca	taatgctaag	accaagccta	gagaggagca	gtataatagt	900
acataccgtg	tagtcagtgt	tctcacagtg	ctgcaccaag	actggctcaa	cggcaaagaa	960
tacaaatgca	aagtgtccaa	caaagcactc	ccagccccta	tcgagaagac	tattagtaag	1020
gcaaaggggc	agcctcgtga	accacaggtg	tacactctgc	caccagtag	agaggaaatg	1080

acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc 1140
 gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtg 1200
 gatagtgcg ggtctttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag 1260
 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagcagggcat tgcacaacca ctacacccag 1320
 aagtcactga gcctgagccc agggaag 1347

<210> 200

<211> 449

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 200

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

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

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

Trp Leu Ala Asp Ile Trp Trp Asp Asp Asp Lys Tyr Tyr Asn Pro Ser
 50 55 60

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

Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95

Cys Ala Arg Arg Gly His Tyr Ser Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

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

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

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 145 150 155 160

ES 2 791 183 T3

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

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

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

Lys

<210> 201
<211> 1347
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 201

```

caagtgactc tcaaggagtc cggacccgcc ctggtcaaac caacgcagac actgacgctc      60
acatgcacct tcagcggatt ttcgttgtca acgtacggca tgggtgtggg gtggattcgc      120
cagcctccgg ggaaagccct tgaatggttg gcggacatct ggtgggatga tgacaagtac      180
tataatccct cacttaagtc acggttgacg atctcgaaaag acaccagcaa gaaccaggta      240
gtgctgacaa tgactaacat ggacccggtc gatacagcgg tctactattg tgctagaagg      300
ggacactact ccgcaatgga ttattggggg caggggacgc tcgtaaccgt gtcgtcggcc      360
tcaacaaaag gaccaagtgt gttccctctc gcccttagca gcaagagtac atccgggggc      420
actgcagcac tcggctgcct cgtcaaggat tattttccag agccagtaac cgtgagctgg      480
aacagtggag cactcacttc tgggtgtccat acttttcctg ctgtcctgca aagctctggc      540
ctgtactcac tcagctccgt cgtgaccgtg ccatcttcat ctctgggcac tcagacctac      600
atctgtaatg taaaccacaa gcctagcaat actaaggctc ataagcgggt ggaacccaag      660
agctcgcaca agactcacac ttgtccccc tgccttgccc ctgaacttct gggcgggtccc      720
agcgtctttt tgttcccacc aaagcctaaa gatactctga tgataagtag aacacccgag      780
gtgacatgtg ttgttgtaga cgtttccac gaggacccag aggttaagtt caactggtac      840
gttgatggag tcgaagtaca taatgctaag accaagccta gagaggagca gtataatagt      900
acataccgtg tagtcagtgt tctcacagtg ctgcaccaag actggctcaa cggcaaagaa      960
tacaaatgca aagtgtccaa caaagcactc ccagccccta tcgagaagac tattagtaag     1020
gcaaaggggc agcctcgtga accacaggtg tacactctgc caccagtag agaggaaatg     1080
acaaagaacc aagtctcatt gacctgcctg gtgaaaggct tctaccccag cgacatcgcc     1140
gttgagtggg agagtaacgg tcagcctgag aacaattaca agacaacccc cccagtgtgt     1200

```

gatagtgcgcg ggtcttttctt tctgtacagt aagctgactg tggacaagtc ccgctggcag 1260
 cagggtaacg tcttcagctg ttccgtgatg cagcaggcat tgcacaacca ctacacccag 1320
 aagtcactga gcctgagccc agggaag 1347

<210> 202
 <211> 449
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 202

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

ES 2 791 183 T3

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
 180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 195 200 205

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

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 225 230 235 240

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 245 250 255

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

5 <210> 203
 <211> 642
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 203

gacatccaaa tgaccagtc acccgcgagc ctttcggcgt cggtcggaga aacggtcacg 60
 atcacgtgcc ggacatcaga gaatctccat aactacctcg cgtggtatca acagaagcag 120
 gggaagtcgc cccagttgct tgtatacgat gcgaaaacgt tggcggatgg ggtgccgtcc 180
 agattctcgg gatcgggctc ggggacgcag tactcgctca agatcaattc gctgcagccg 240
 gaggactttg ggtcgtacta ttgtcagcat ttttggtcat caccgtatac atttggaggt 300
 ggaacgaaac ttgagattaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct 360
 agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac 420
 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa 480
 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact 540
 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggg 600
 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt 642

15 <210> 204
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25 <400> 204

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

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Leu His Asn Tyr
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val

ES 2 791 183 T3

35	40	45
Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Tyr		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu 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
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> 205

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 205

ES 2 791 183 T3

gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca 60
 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtggtatca gcagaagccc 120
 gggaagtcac cgaaactcct tgtctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg 180
 agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc 240
 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag 300
 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacact 360
 agcgatgagc agctgaaaag cggtagtgc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac 420
 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa 480
 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact 540
 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgccct gcgagggtac acaccagggt 600
 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt 642

<210> 206

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 206

ES 2 791 183 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 Thr Ser Glu Asn Leu His Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Val
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ser Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 207

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 207

gacatccaaa	tgacccagtc	gccgtcgtcg	ctttcagcgt	cggtagggga	tcgggtcaca	60
attacgtgcc	gaacgtcaga	gaatttgcat	aactacctcg	cgtgggatca	gcagaagccc	120
gggaaggccc	cgaaactcct	tatctacgat	gcgaaaacgc	tggcggatgg	agtgccgtcg	180
agattctcgg	gaagcggatc	cggtagcgac	tatacgctta	cgatctcatc	gctccagccc	240
gaggactttg	cgacgtacta	ttgtcagcat	ttttggtcgt	cgccctacac	at ttgggcag	300
gggaccaagt	tggaatcaa	gcgcacagtt	gctgccccca	gcgtgttcat	tttcccacct	360
agcgatgagc	agctgaaaag	cggtagtgcc	tctgtcgtat	gcttgctcaa	caacttttac	420
ccacgtgagg	ctaaggtgca	gtggaaagtg	gataatgcac	ttcaatctgg	aaacagtcaa	480
gagtcctgta	cagaacagga	cagcaaagac	tcaacttatt	cactctcttc	caccctgact	540
ctgtccaagg	cagactatga	aaaacacaag	gtatacgctt	gcgagggttac	acaccagggt	600
ttgtctagtc	ctgtcaccaa	gtccttcaat	agggggcgaat	gt		642

5

<210> 208

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 208

ES 2 791 183 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	Thr	Ser	Glu	Asn	Leu	His	Asn	Tyr	20	25	30	
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	35	40	45	
Tyr	Asp	Ala	Lys	Thr	Leu	Ala	Asp	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	50	55	60	
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	65	70	75	80
Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Phe	Trp	Ser	Ser	Pro	Tyr	85	90	95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	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> 209

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 209

5 gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca 60
 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcag aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc 120
 gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg 180
 agattctcgg gaagcggatc cggtacggac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc 240
 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgt cgccctacac atttgggcag 300
 gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttcccaact 360
 agcgatgagc agctgaaaag cggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caactttttac 420
 ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa 480
 gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact 540
 ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgaggttac acaccagggt 600
 ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt 642

<210> 210

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 210

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

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

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

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

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

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

20

ES 2 791 183 T3

85

90

95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 211

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 211

ES 2 791 183 T3

gatatcgtca tgacccagtc ccagaagttc atgtcaactt cagtgggaga cagagtgtcc	60
gtcacatgta aagcctcgca aaatgtggga accaacgtag cgtgggtcca gcagaaacct	120
ggccaatcac cgaaggcact gatctactcg gccagctata ggtactcggg agtaccagat	180
cggtttacgg ggtcggggag cgggacggac tttatcctca ctatttccaa tgtccagtcg	240
gaggaccttg cgaataactt ctgccagcag tataacaact atcccctcac gtttggtgct	300
ggtacaaaat tggagttgaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacct	360
agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac	420
ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa	480
gagtcctgta cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact	540
ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgcct gcgagggtac acaccagggt	600
ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt	642

<210> 212

<211> 214

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 212

ES 2 791 183 T3

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Ser Val Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ile Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
 65 70 75 80
 Glu Asp Leu Ala Glu Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Leu
 85 90 95
 Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu 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> 213

<211> 642

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

ES 2 791 183 T3

<400> 213

```

gacatccaaa tgaccaatc gccctcctcc ctctccgcat cagtagggga ccgcgtcaca      60
attacttgca aagcgtcgca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtggtttca gcagaagccc      120
ggaaaagctc cgaagagctt gatctactcg gcctcatata ggtattcggg tgtgccgagc      180
cggtttagcg ggtcgggggc aggtactgat ttcacgctca caatttcacg gttgcagcca      240
gaagatttcg ccacatatta ctgtcagcag tacaacaatt accctctgac gttcggccag      300
ggaaccaaac ttgagatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttcccacct      360
agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac      420
ccacgtgagg ctaagggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa      480
gagtccgtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact      540
ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgagggttac acaccagggt      600
ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat agggggcgaat gt                        642

```

5

<210> 214

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 214

```

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

```

```

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

```

ES 2 791 183 T3

Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr 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 Asn Asn Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 215

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 215

ES 2 791 183 T3

```

gacatcgtga tgacacagtc acagaaattc atgtccacat ccgtcgggtga tagagtatcc      60
gtcacgtgta aggcctcgca aaacgtagga actaatgtgg cgtggtatca acagaagcca      120

ggacagtcac ccaaagcact catctacagc ccctcatatc ggtacagcgg ggtgccggac      180
aggttcacgg gatcggggag cgggaccgat tttaactga ccatttcgaa tgtccagtcg      240
gaggaccttg cggaataactt ctgccagcag tataactcgt accctcacac gtttgagggt      300
ggcactaagt tggagatgaa acgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttcccacct      360
agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac      420
ccacgtgagg ctaagggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa      480
gagtcogtga cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact      540
ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgcct gcgagggtac acaccagggt      600
ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt                          642

```

<210> 216
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 216

ES 2 791 183 T3

```

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1           5           10           15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Met 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> 217

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

5

<400> 217

gatatccaga tgacacagtc accctcgtcg ctctcagctt ccgtaggcga cagggtcact	60
attacgtgta aagcatcaca gaacgtcgga acgaatgtgg cgtgggtttca gcagaagccc	120
gggaagagcc ccaaagcgct tatctactcc ccgtcgtatc ggtattccgg tgtgccaagc	180
agattttcgg ggtcaggttc gggaactgac tttaccctga ccatctcgtc cctccaaccg	240
gaagatttcg ccacgtactt ctgccagcag tacaacagct atcctcacac attcggacaa	300
gggacaaagt tggagattaa acgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttcccacct	360
agcgatgagc agctgaaaag cgggtactgcc tctgtcgtat gcttgctcaa caacttttac	420
ccacgtgagg ctaagggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa	480
gagtcctgta cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact	540
ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgcct gcgagggttac acaccagggt	600
ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt	642

10

<210> 218
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

20

<400> 218

ES 2 791 183 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 Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
 20 25 30
 Val Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Ala Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Pro Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro His
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 219
 <211> 1035
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente

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

<400> 219

```

gggtgtaaac cctgcatctg cacggtgccg gaggtgtcct ccgtctttat cttccctccc      60
aaacccaagg atgtgctgac aatcactttg actccaaaag tcacatgcgt agtcgtggac      120
atctcgaaag acgaccggga agtgcagttc tcgtgggttg ttgatgatgt agaagtgcac      180
accgctcaaa cccagccgag ggaagaacag tttaacagca cgtttaggag tgtgtcggaa      240
ctgcccatta tgcaccagga ttggcttaat gggaaggagt tcaaagtgcg cgtgaatagt      300
gcggcggttc cagcccctat tgaaaagact atttccaaaa cgaagggtcg gcccaaagct      360
ccccaagtat acacaatccc tccgccgaaa gaacaaatgg caaaagacaa agtgagtgtt      420
acgtgcatga tcacggactt tttcccgagg gatatcaccg tcgaatggca atggaatggg      480
caacctgccg aaaactacaa gaatacacia ccattatagg ataccgatgg atcgtatttc      540
gtctactcaa agttgaacgt acagaagtca aattgggagg cagggaatac gttcacttgc      600
agtgttttgc acgaaggcct ccataaccac catacggaaa agtcactgtc gcactccccg      660
ggaaaaatcg agggcagaat ggatggtgga ggagggtcgg cgcgcaacgg ggaccactgt      720
ccgctcgggc ccgggcgttg ctgccgtctg cacacggtcc gcgcgtcgct ggaagacctg      780
ggctggggcg attgggtgct gtcgccacgg gaggtgcaag tgaccatgtg catcggcgcg      840
tgcccagagc agttccgggc ggcaaacatg cacgcgcaga tcaagacgag cctgcaccgc      900
ctgaagcccg acacggtgcc agcgccctgc tgcgtgcccg ccagctacaa tcccatgggt      960
ctcattcaaa agaccgacac cggggtgtcg ctccagacct atgatgactt gttagccaaa     1020
5  gactgccact gcata                                                         1035

```

<210> 220

<211> 345

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 220

```

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
1           5           10           15

Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Val Leu Thr Ile Thr Leu Thr Pro
20           25           30

```

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

275

280

285

Asn Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp
290 295 300

Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val
305 310 315 320

Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp
325 330 335

Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345

<210> 221

<211> 1026

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 221

tcgaaaccca cttgccctcc tccggagctg ttgggcggac cctccgtggt tatctttccc	60
ccgaagccga aagataccct tatgatctca cggacgccgg aggtcacttg cgtagtagtg	120
gatgtgtcgg aggatgaccc cgaagtccag ttcacctggt atatcaataa cgagcaagtg	180
aggacagcga ggccccact tagggagcag cagttcaact ccacaattcg ggtcgtcagc	240
actttgcccc tcgctcatga ggactggctc cgcggaaaag agttcaagtg taagggtgcat	300
aacaaggcat tgccagcgcc tattgaaaag acaatctcga aggcgcgagg gcagccgctc	360
gagcccaaag tgtatacgat gggacccccg agggagaagt tgctcgtcgcg ctcagtaagc	420
cttacgtgca tgattaacgg tttctaccct agcgacatca gcgtagagtg ggaaaagaat	480
ggaaaggcgg aggataacta caagacgact cccgcggtgc tggattcggg tgggtcgtac	540
tttctgtata gcaaattgtc agtcccgaac tcagaatggc agaggggtga cgtgttcacg	600
tgctccgtga tgcacgaagc acttcacaat cactacaccc agaaatcaat ctgcggtcc	660
ccaggcaaag gtggaggagg gtcggctcac gccaccctc gcgattcgtg tccgctgggg	720
cctggtagat gctgtcatct cgagacagtc caggccacgc tggaggacct cgggtggtca	780
gactgggtcc tgtccccacg acaactgcag ctttcgatgt gcgtggggga atgtccgcac	840
ttgtacagat cggcgaatac ccacgctcag attaaggcac gactccatgg tttgcagcca	900
gataaagtcc ccgcaccttg ctgtgtcccc agctcatata ctctgtcgt actcatgcat	960
cggacagaca gcggcgtgtc gcttcaaacg tatgacgacc tcgtagcgag aggatgtcat	1020
tgcgcc	1026

- 5 <210> 222
 <211> 342
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 222

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

Trp Gln Arg Gly Asp Val Phe Thr Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
195 200 205

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys Gly
210 215 220

Gly Gly Gly Ser Ala His Ala His Pro Arg Asp Ser Cys Pro Leu Gly
225 230 235 240

Pro Gly Arg Cys Cys His Leu Glu Thr Val Gln Ala Thr Leu Glu Asp
245 250 255

Leu Gly Trp Ser Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Gln Leu Gln Leu Ser
260 265 270

Met Cys Val Gly Glu Cys Pro His Leu Tyr Arg Ser Ala Asn Thr His
275 280 285

Ala Gln Ile Lys Ala Arg Leu His Gly Leu Gln Pro Asp Lys Val Pro
290 295 300

Ala Pro Cys Cys Val Pro Ser Ser Tyr Thr Pro Val Val Leu Met His
305 310 315 320

Arg Thr Asp Ser Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Val Ala
325 330 335

Arg Gly Cys His Cys Ala
340

<210> 223

<211> 350

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 223

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

ES 2 791 183 T3

Glu 50	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe 55	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 60	Gly	Val	Glu	Val
His 65	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys 70	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 75	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr 80
Arg	Val	Val	Ser	Val 85	Leu	Thr	Val	Leu	His 90	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 95	Gly
Lys	Glu	Tyr	Lys 100	Cys	Lys	Val	Ser	Asn 105	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala 110	Pro	Ile
Glu	Lys	Thr 115	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys 120	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 125	Pro	Gln	Val
Tyr	Thr 130	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg 135	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 140	Asn	Gln	Val	Ser
Leu 145	Thr	Cys	Leu	Val 150	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 155	Asp	Ile	Ala	Val	Glu 160
Trp	Glu	Ser	Asn	Gly 165	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn 170	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 175	Pro
Val	Leu	Asp	Ser 180	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe 185	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu 190	Thr	Val
Asp	Lys	Ser 195	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly 200	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 205	Ser	Val	Met
His	Glu 210	Ala	Leu	His	Asn	His 215	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 220	Leu	Ser	Leu	Ser
Pro 225	Gly	Lys	Ile	Glu	Gly 230	Arg	Met	Asp	Gly	Gly 235	Gly	Gly	Ser	Ala	Arg 240
Asn	Gly	Asp	His	Cys 245	Pro	Leu	Gly	Pro	Gly 250	Arg	Cys	Cys	Arg	Leu 255	His
Thr	Val	Arg	Ala 260	Ser	Leu	Glu	Asp	Leu 265	Gly	Trp	Ala	Asp	Trp	Val 270	Leu
Ser	Pro	Arg 275	Glu	Val	Gln	Val	Thr 280	Met	Cys	Ile	Gly	Ala 285	Cys	Pro	Ser
Gln	Phe 290	Arg	Ala	Ala	Asn	Met 295	His	Ala	Gln	Ile	Lys 300	Thr	Ser	Leu	His

Arg Leu Lys Pro Asp Thr Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser
305 310 315 320

Tyr Asn Pro Met Val Leu Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu
325 330 335

Gln Thr Tyr Asp Asp Leu Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340 345 350

<210> 224

<211> 344

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 224

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
20 25 30

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
35 40 45

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
50 55 60

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
65 70 75 80

Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
85 90 95

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
100 105 110

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
115 120 125

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
130 135 140

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
145 150 155 160

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
165 170 175

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
180 185 190

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
195 200 205

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Ala Arg Asn Gly Asp His Cys Pro
225 230 235 240

Leu Gly Pro Gly Arg Cys Cys Arg Leu His Thr Val Arg Ala Ser Leu
245 250 255

Glu Asp Leu Gly Trp Ala Asp Trp Val Leu Ser Pro Arg Glu Val Gln
260 265 270

Val Thr Met Cys Ile Gly Ala Cys Pro Ser Gln Phe Arg Ala Ala Asn
275 280 285

Met His Ala Gln Ile Lys Thr Ser Leu His Arg Leu Lys Pro Asp Thr
290 295 300

Val Pro Ala Pro Cys Cys Val Pro Ala Ser Tyr Asn Pro Met Val Leu
305 310 315 320

Ile Gln Lys Thr Asp Thr Gly Val Ser Leu Gln Thr Tyr Asp Asp Leu
325 330 335

Leu Ala Lys Asp Cys His Cys Ile
340

<210> 225

<211> 22

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"

<400> 225

ctaatacgac tcactatagg gc

22

<210> 226

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 5 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"
 <400> 226
 tatgcaaggc ttacaaccac a 21
 10 <210> 227
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"
 20 <400> 227
 aggacagggg ttgattgtg a 21
 <210> 228
 <211> 27
 <212> ADN
 25 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"
 30 <400> 228
 ctcattcctg ttgaagctct tgacaat 27
 <210> 229
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 35 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"
 40 <400> 229
 aagcagtgt atcaacgcag agt 23
 45 <210> 230
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 50 <220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"
 55 <400> 230
 cgactgaggc acctccagat gtt 23
 <210> 231
 <211> 17
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial
 60 <220>
 <221> fuente
 65 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"

ES 2 791 183 T3

	<400> 231 gtaaaacgac ggccagt	17
5	<210> 232 <211> 18 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"	
15	<400> 232 caggaaacag ctatgacc	18
20	<210> 233 <211> 45 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
25	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: cebador sintético"	
30	<400> 233 ctaatacgac tcactatagg gcaagcagt gtatcaacgc agagt	45
35	<210> 234 <211> 7 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
40	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
45	<400> 234	
	Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr 1 5	
50	<210> 235 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
55	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	
60	<400> 235	
	Gly Tyr Thr Phe Ser Asp Tyr Asn 1 5	
65	<210> 236 <211> 17 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
70	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"	

<400> 236

Gln Ile Asn Pro Tyr Asn His Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

5 <210> 237
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 237

15 Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

20 <210> 238
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 238

Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

30 <210> 239
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

40 <400> 239

Gln Ile Asn Pro Tyr Asn His Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

45 <210> 240
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 791 183 T3

5	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético" <400> 240	Asn Pro Tyr Asn His Leu 1 5
10	<210> 241 <211> 6 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
15	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético" <400> 241	
20		Asn Pro Asn Asn Gly Leu 1 5
25	<210> 242 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
30	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético" <400> 242	
35		Ile Asn Pro Tyr Asn His Leu Ile 1 5
40	<210> 243 <211> 8 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
45	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético" <400> 243	
50		Ile Asn Pro Asn Asn Gly Leu Ile 1 5
55	<210> 244 <211> 9 <212> PRT <213> Secuencia artificial	
	<220> <221> fuente <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético" <400> 244	

ES 2 791 183 T3

Gln His Phe Trp Ser Asp Pro Tyr Thr
1 5

5 <210> 245
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 245

caggtccagc	ttgtgcaatc	gggagcggaa	gtgaagaaac	cgggagcgtc	ggtaaaagtc	60
tcgtgcaaag	cgtcggggta	tacgtttacg	gactataaca	tggaactgggt	gcgccaagcg	120
cctggacaga	gccttgaatg	gatggggcag	attaatccgt	acaatcacct	gatcttcttt	180
aatcagaaat	tccaggggaag	ggtaacgctg	acgacagaca	cgtcaacatc	gacggcctat	240
atggaattgc	ggtcggttgcg	atcagatgat	acggcgggtct	actattgtgc	gagggaggcg	300
attacgacgg	tgggagcgat	ggattattgg	ggacagggga	cgttggtaac	ggtatcgtcg	360

15 <210> 246
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

25 <400> 246

ES 2 791 183 T3

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Tyr Asn His Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 247

<211> 360

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 247

caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc 60

tcgtgcaaag cgctcgggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg 120

cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggact gatcttcttt 180

aatcagaaat tccaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240

atggaattgc ggctcgttgcg atcagatgat acggcgggtct actattgtgc gagggaggcg 300

attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgctg 360

15

<210> 248

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<221> fuente

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

<400> 248

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 249

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 249

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg 60

tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg 120

cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatgggct gatctttttc 180

aatcagaagt ttaaaggagg ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat 240

atggagttgt cgtcggttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gaggggaagcg 300

attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg 360

<210> 250

<211> 120

ES 2 791 183 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 250

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Asn Asn Gly Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 251

<211> 360

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 251

ES 2 791 183 T3

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg 60
 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg 120
 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccgt acaatcacct gatctttttc 180
 aatcagaagt ttaaagggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat 240
 atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgcgc gagggaagcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg 360

<210> 252

<211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 252

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

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

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

Gly Gln Ile Asn Pro Tyr Asn His Leu Ile Phe Phe Asn Gln Lys Phe
 50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

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

Ala Arg Glu Ala Ile Thr Thr Val Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 253

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 253

gacatccaaa tgaccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca 60
 attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcac aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc 120
 gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg 180
 agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc 240
 gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgg acccctacac atttgggcag 300
 gggaccaagt tggaaatcaa g 321

5

<210> 254
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"

15

<400> 254

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

20

<210> 255
 <211> 1350
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"

<400> 255

caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc	60
tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg	120
cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccgt acaatcacct gatcttcttt	180
aatcagaaat tccaggaag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat	240
atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcggctc actattgtgc gagggagcg	300
attacgacgg tgggagcgtat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg	360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg	420
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc	480
tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct	540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc	600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aataactaagg tcgataagcg ggtggaaccc	660
aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggc	720
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc	780
gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg	840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat	900
agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa	960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt	1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa	1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc	1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg	1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg	1260
cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc	1320
cagaagtcac tgagcctgag cccaggggaag	1350

5

<210> 256

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

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

15

<400> 256

ES 2 791 183 T3

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

- 5 <210> 257
<211> 1350
<212> ADN
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polinucleótido sintético"
- <400> 257

caggtccagc ttgtgcaatc gggagcggaa gtgaagaaac cgggagcgtc ggtaaaagtc 60
 tcgtgcaaag cgtcggggta tacgtttacg gactataaca tggactgggt gcgccaagcg 120
 cctggacaga gccttgaatg gatggggcag attaatccga ataatggact gatcttcttt 180
 aatcagaaat tccagggag ggtaacgctg acgacagaca cgtcaacatc gacggcctat 240
 atggaattgc ggtcgttgcg atcagatgat acggcggctc actattgtgc gagggaggcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg ggacagggga cgttggtaac ggtatcgtcg 360
 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg 420
 ggcaactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
 tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
 ggctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
 aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg 720
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
 gaggtgacat gtgttgttgt agacgtttcc cagcaggacc cagagggtta gttcaactgg 840
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
 aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccacccag tagagaggaa 1080
 atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 1260
 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 258

<211> 450

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 258

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 259

<211> 1350

5 <212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 259

ES 2 791 183 T3

```

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg      60
tcgtgtaaag cgtcgggata tacgttttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg      120

cctgggcagc gacttgaatg gatgggtcag atcaatccga ataatgggct gatctttttc      180
aatcagaagt ttaaaggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat      240
atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcgggtct attactgctc gaggaagcg      300
attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcagggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg      360
gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg      420
ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc      480
tggaacagtg gagcactcac ttctgggtgc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct      540
ggcctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc      600
tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc      660
aagagctgcg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggg      720
cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc      780
gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cacgaggacc cagaggtaa gttcaactgg      840
tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat      900
agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactgggt caacggcaaa      960
gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt     1020
aaggcaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa     1080
atgacaaaga accaagtctc attgacctgc ctggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc     1140
gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg      1200
ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg      1260
cagcagggta acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc     1320
cagaagtcac tgagcctgag cccaggaag      1350

```

<210> 260
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 260

ES 2 791 183 T3

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

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

ES 2 791 183 T3

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

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 261

<211> 1350

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 261

ES 2 791 183 T3

caagtacagc ttgtacagtc gggagcggaa gtcaagaaac cgggatcgtc ggtcaaagtg 60
 tcgtgtaaag cgtcgggata tacgtttagc gactataaca tggattgggt gcgacaagcg 120
 cctgggcagg gacttgaatg gatgggtcag atcaatccgt acaatcacct gatctttttc 180
 aatcagaagt ttaaagggag ggtaacgctg acggcggata aaagcacgtc aacggcgtat 240
 atggagttgt cgtcgttgcg gtcggaggac acggcggctt attactgctc gagggaagcg 300
 attacgacgg tgggagcgat ggattattgg gggcaggaa cgcttgtaac ggtgtcatcg 360
 gcctcaacaa aaggaccaag tgtgttccca ctgcgcccta gcagcaagag tacatccggg 420
 ggcactgcag cactcggctg cctcgtcaag gattattttc cagagccagt aaccgtgagc 480
 tggaacagtg gagcactcac ttctggtgtc catacttttc ctgctgtcct gcaaagctct 540
 ggctgtact cactcagctc cgtcgtgacc gtgccatctt catctctggg cactcagacc 600
 tacatctgta atgtaaacca caagcctagc aatactaagg tcgataagcg ggtggaaccc 660
 aagagctgctg acaagactca cacttgtccc ccatgccctg cccctgaact tctgggcggt 720
 cccagcgtct ttttgttccc accaaagcct aaagatactc tgatgataag tagaacaccc 780
 gaggtgacat gtgttggtgt agacgtttcc cagcaggacc cagaggtaa gttcaactgg 840
 tacgttgatg gagtcgaagt acataatgct aagaccaagc ctagagagga gcagtataat 900
 agtacatacc gtgtagtcag tgttctcaca gtgctgcacc aagactggct caacggcaaa 960
 gaatacaaat gcaaagtgtc caacaaagca ctcccagccc ctatcgagaa gactattagt 1020
 aaggcaaaagg ggcagcctcg tgaaccacag gtgtacactc tgccaccag tagagaggaa 1080
 atgacaaaaga accaagtctc attgacctgc ctgggtgaaag gcttctaccc cagcgacatc 1140
 gccgttgagt gggagagtaa cggtcagcct gagaacaatt acaagacaac cccccagtg 1200
 ctggatagtg acgggtcttt ctttctgtac agtaagctga ctgtggacaa gtcccgtgg 1260
 cagcagggtg acgtcttcag ctgttccgtg atgcacgagg cattgcacaa ccactacacc 1320
 cagaagtcac tgagcctgag cccagggaag 1350

<210> 262
 <211> 450
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <221> fuente
 <223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: polipéptido sintético"
 <400> 262

ES 2 791 183 T3

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

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

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

ES 2 791 183 T3

Gly	Gln	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	His	Leu	Ile	Phe	Phe	Asn	Gln	Lys	Phe		
50						55					60						
Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr		
65					70					75					80		
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys		
				85					90						95		
Ala	Arg	Glu	Ala	Ile	Thr	Thr	Val	Gly	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln		
			100					105					110				
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val		
		115					120					125					
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala		
	130					135					140						
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser		
145					150					155					160		
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val		
				165					170					175			
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro		
			180					185					190				
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys		
		195					200					205					
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp		
		210				215					220						
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly		
225					230					235					240		
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile		
			245						250					255			
Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu		
			260					265					270				
Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His		
		275					280					285					
Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg		
	290					295					300						

ES 2 791 183 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 263

<211> 642

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 263

ES 2 791 183 T3

```

gacatccaaa tgacccagtc gccgtcgtcg ctttcagcgt cggtagggga tcgggtcaca      60
attacgtgcc gaacgtcaga gaatttgcat aactacctcg cgtgggtatca gcagaagccc      120
gggaagtcac cgaaactcct tatctacgat gcgaaaacgc tggcggatgg agtgccgtcg      180
agattctcgg gaagcggatc cggtagcgac tatacgctta cgatctcatc gctccagccc      240
gaggactttg cgacgtacta ttgtcagcat ttttggtcgg acccctacac atttgggcag      300
gggaccaagt tggaaatcaa gcgcacagtt gctgccccca gcgtgttcat tttccacact      360

agcgatgagc agctgaaaag cggtagtgcc tctgtcgtat gcttggtcaa caacttttac      420
ccacgtgagg ctaaggtgca gtggaaagtg gataatgcac ttcaatctgg aaacagtcaa      480
gagtcctgta cagaacagga cagcaaagac tcaacttatt cactctcttc caccctgact      540
ctgtccaagg cagactatga aaaacacaag gtatacgctt gcgagggttac acaccagggg      600
ttgtctagtc ctgtcaccaa gtccttcaat aggggcgaat gt                          642

```

<210> 264

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

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

<400> 264

ES 2 791 183 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 Thr Ser Glu Asn Leu His Asn Tyr
 20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Asp Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 265

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: péptido sintético"

<400> 265

Gly Gly Gly Gly
1

5

<210> 266

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de la secuencia artificial: Marcador 6xHis sintético"

15

<400> 266

His His His His His His
1 5

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une al GDF15 humano, que comprende una región variable de una cadena pesada de una inmunoglobulina y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende una

5 secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en:

(a) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) y una región variable de la cadena ligera de una

10 (b) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);

15 (c) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 (01G06, Ch01G06 quimérica) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 (01G06, Ch01G06 quimérica);

(d) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 (Hu01G06 IGHV1-18) y una región variable de la cadena ligera de una

20 (e) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (Hu01G06 IGHV1-69) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 (Hu01 G06 IGKV1-39);

(f) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 (Hu01G06 IGHV1-18 F1) y una región variable de la cadena ligera de una

25 (g) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (Hu01 G06 IGKV1-39 F1); y

30 (h) una región variable de la cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una región variable de la cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (Hu01G06 IGKV1-39 F2).

2. El anticuerpo aislado de la reivindicación 1 que comprende una cadena pesada de una inmunoglobulina y una cadena ligera de una inmunoglobulina seleccionada entre el grupo que consiste en:

35 (a) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 258 (Hu01G06 IGHV1-18 F2) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (Hu01G06 IGKV1-39 F2);

40 (b) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 260 (Hu01G06 IGHV1-69 F1) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);

(c) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 (Ch01G06 quimérica) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 (Ch01G06 quimérica);

45 (d) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 178 (Hu01G06 IGHV1-18) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (Hu01G06 IGKV1-39);

(e) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180 (Hu01G06 IGHV1-69) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (Hu01G06 IGKV1-39);

50 (f) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 (Hu01G06 IGHV1-18 F1) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1);

(g) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 (Hu01G06 IGKV1-39 F1); y

55 (h) una cadena pesada de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 (Hu01G06 IGHV1-69 F2) y una cadena ligera de una inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (Hu01G06 IGKV1-39 F2).

60 3. Un ácido nucleico aislado o ácidos nucleicos que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena pesada de una inmunoglobulina de la reivindicación 1 o 2 y una secuencia de nucleótidos que codifica una cadena ligera de una inmunoglobulina de la reivindicación 1 o 2.

4. Un vector o vectores de expresión que comprenden el ácido nucleico o los ácidos nucleicos de la reivindicación 3.

65 5. Una célula hospedadora que comprende el vector o los vectores de expresión de la reivindicación 4.

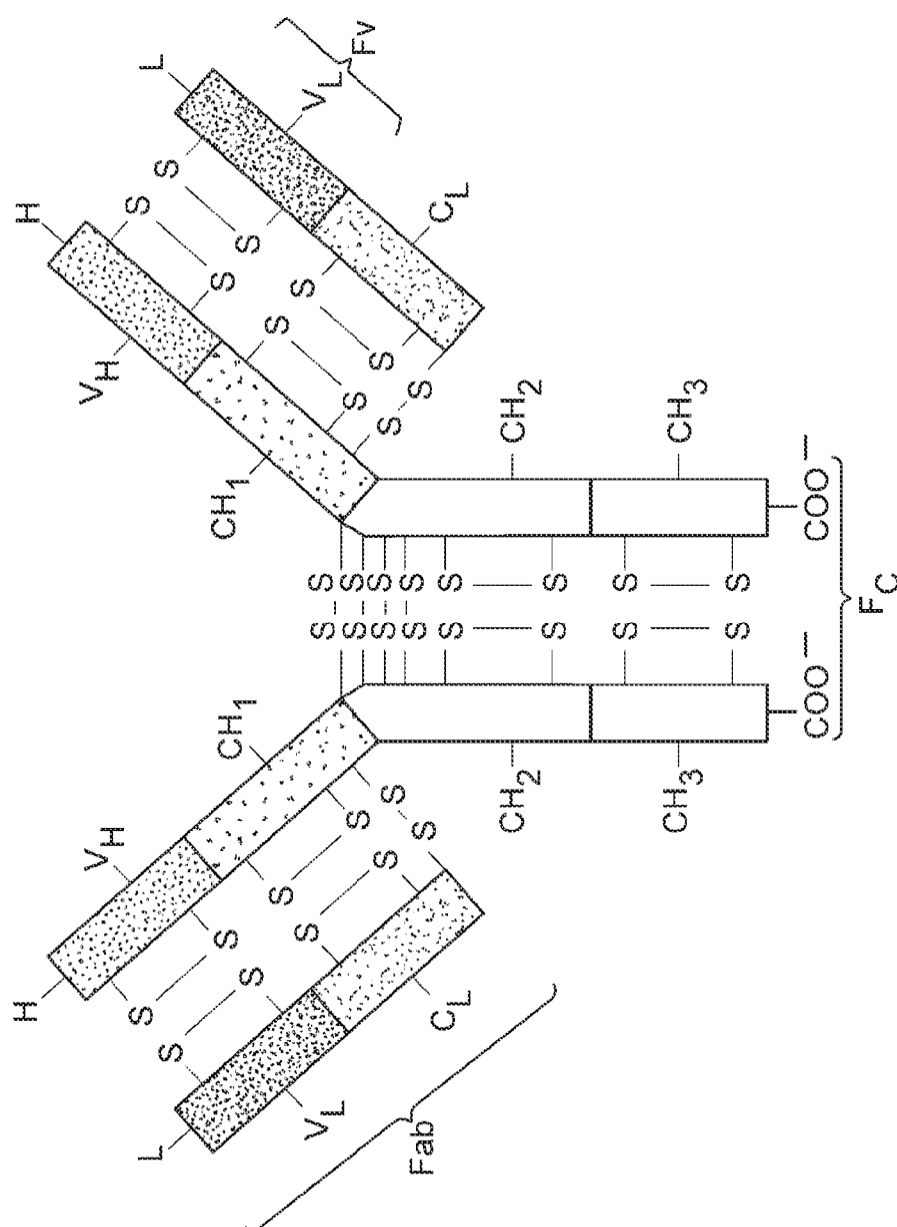
6. Un método para producir un anticuerpo que se une al GDF15 humano según la reivindicación 1 o 2 o un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo, método que comprende:

- 5 (a) cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 5 en unas condiciones tales que la célula hospedadora exprese un polipéptido o polipéptidos que comprenden la cadena pesada de la inmunoglobulina y la cadena ligera de la inmunoglobulina, produciendo así el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo; y
(b) el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del anticuerpo.

- 10 7. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, en donde el anticuerpo tiene una KD de 300 pM o menor, de 150 pM o menor o de 100 pM o menor, medida mediante resonancia de plasmón superficial o interferometría de biocapa.

8. Un anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 7 para su uso en el tratamiento de la caquexia y/o de la sarcopenia en un mamífero.

- 15 9. El anticuerpo para el uso según la reivindicación 8, en donde el uso comprende adicionalmente la administración de un segundo agente al mamífero en necesidad del mismo, en donde el segundo agente se selecciona entre el grupo que consiste en un inhibidor de la Activina-A, un inhibidor del ActRIIB, un inhibidor de la IL-6, un inhibidor de la IL-6R, un inhibidor del péptido de melanocortina, un inhibidor del receptor de la melanocortina, una grelina, un mimético de la grelina, un agonista del GHS-R1a, un SARM, un inhibidor del TNF α , un inhibidor de la IL-1 α , un
20 inhibidor de la miostatina, un betabloqueante y un agente antineoplásico.



70

FIG. 2

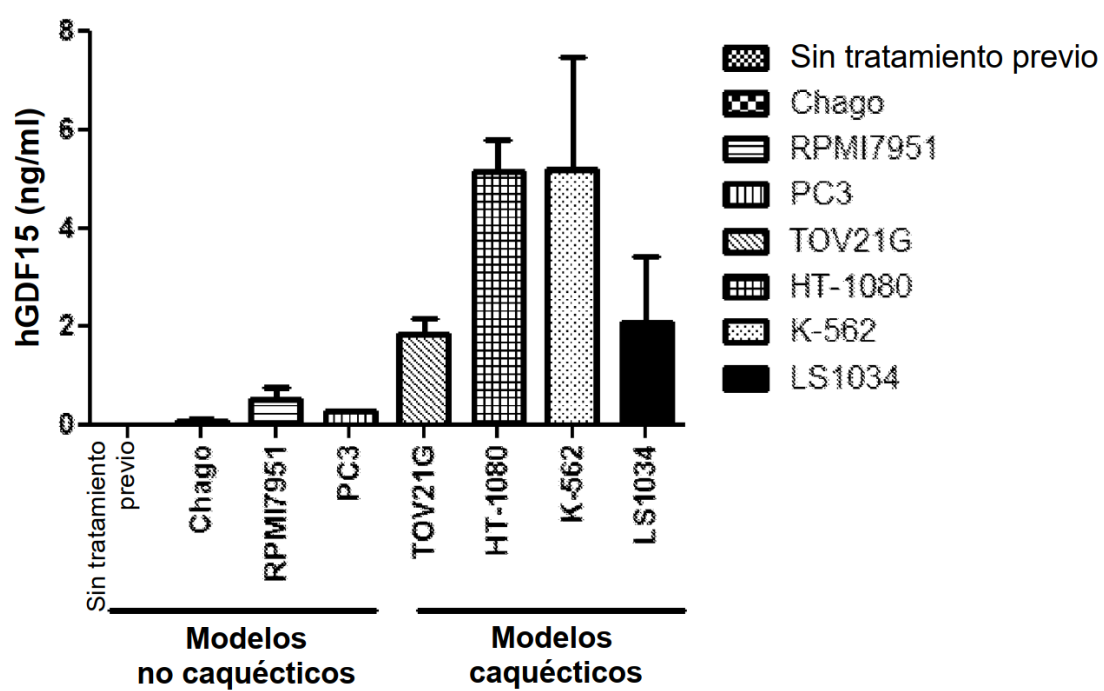


FIG. 3

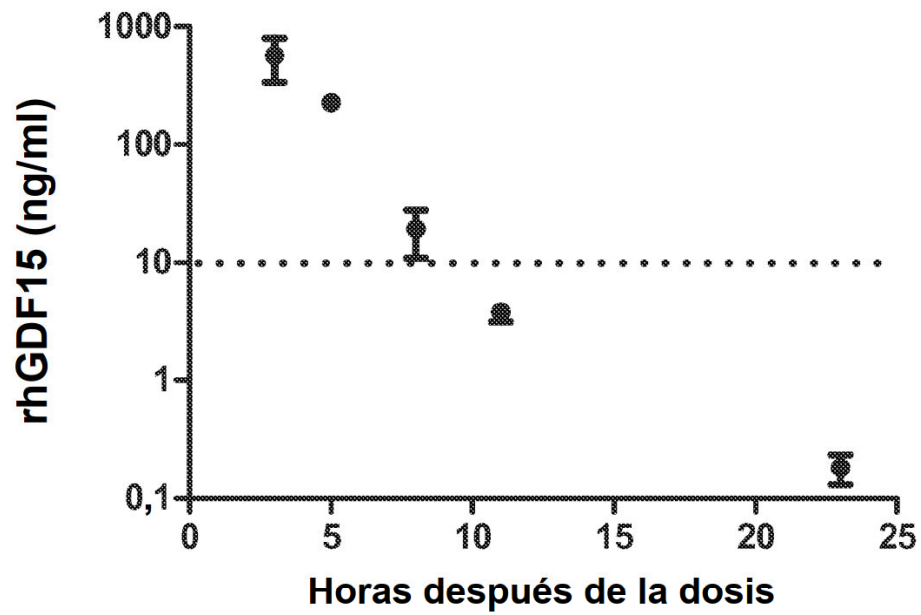


FIG. 4

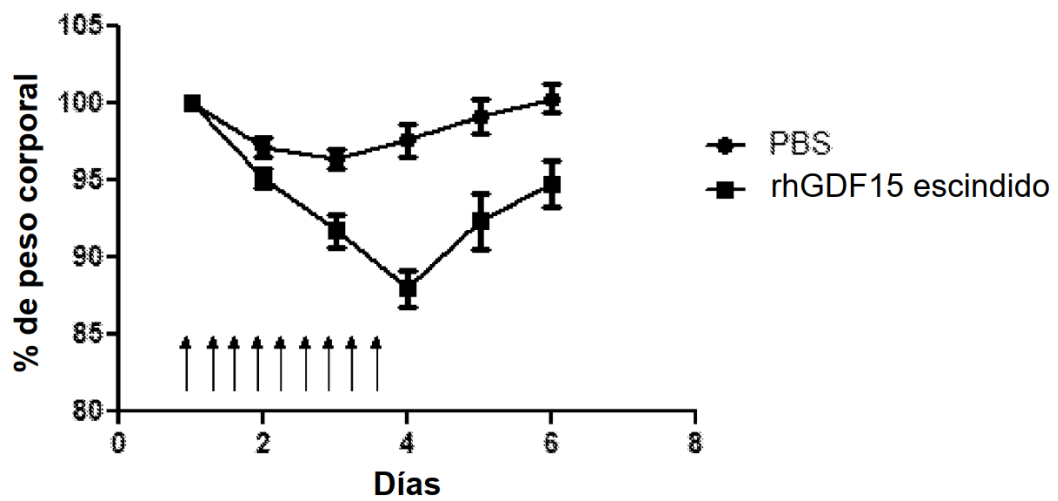


FIG. 5A

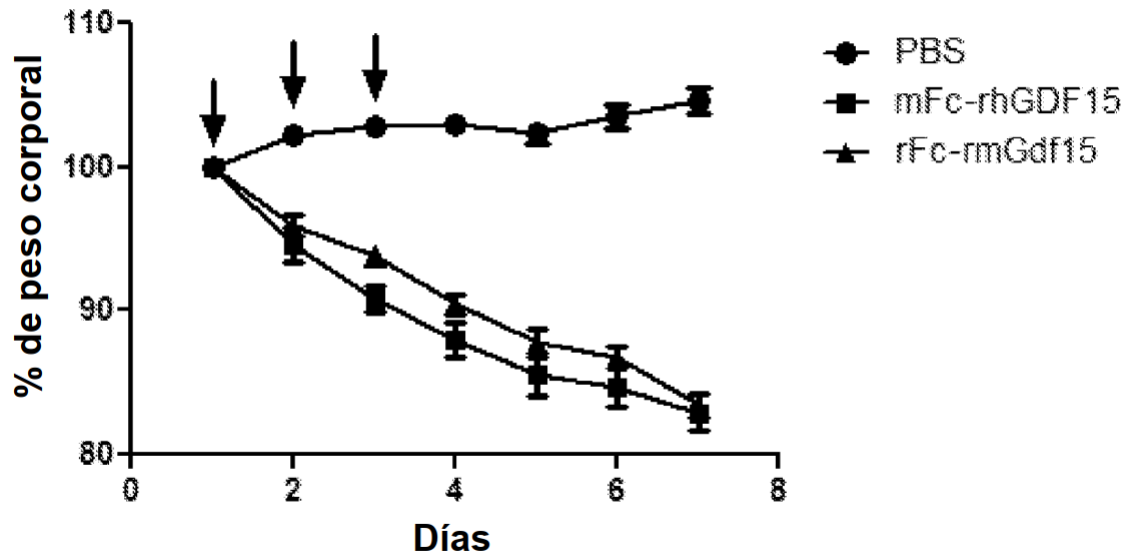


FIG. 5B

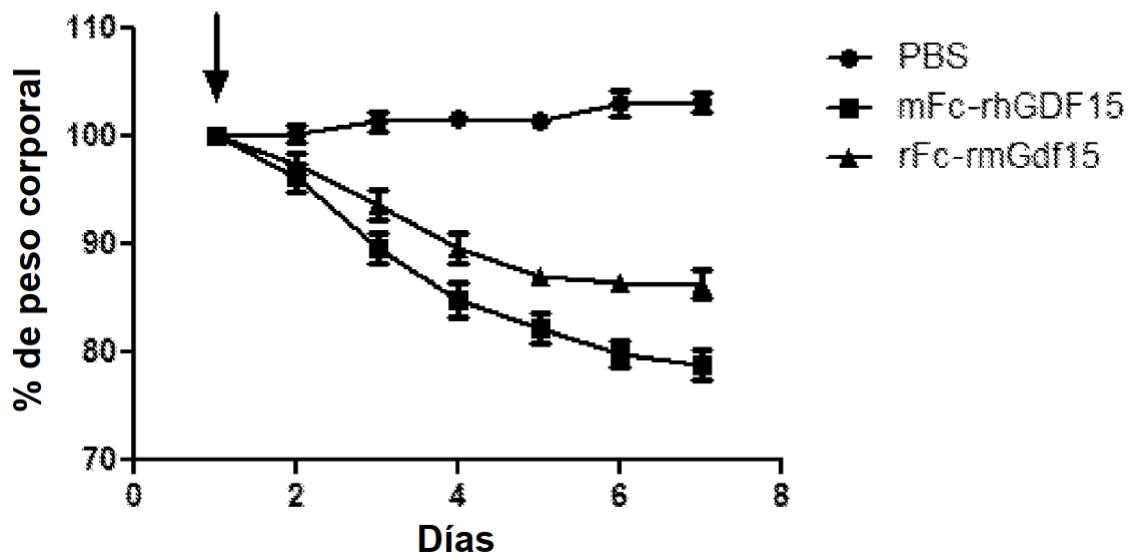


FIG. 6A

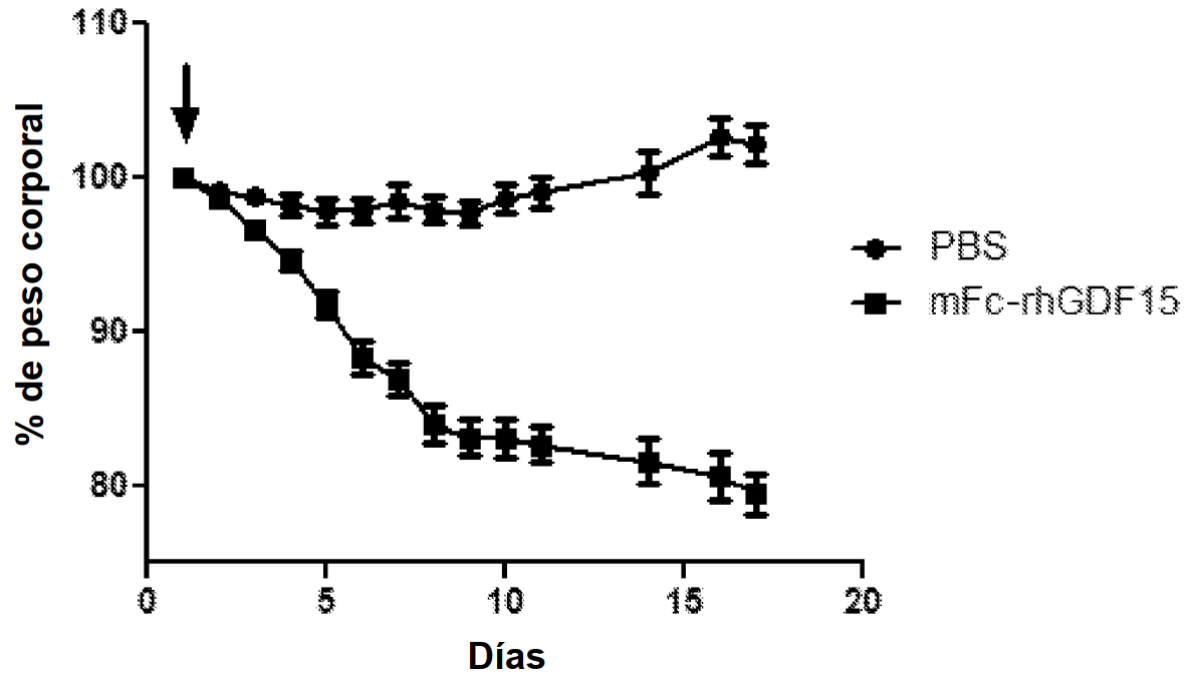


FIG. 6B

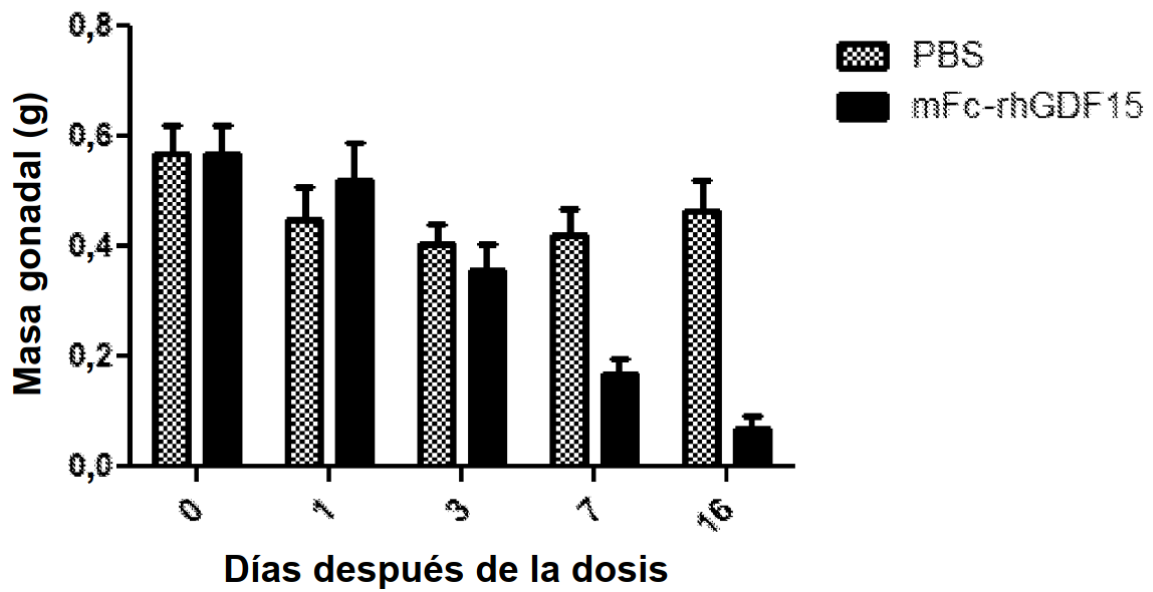


FIG. 6C

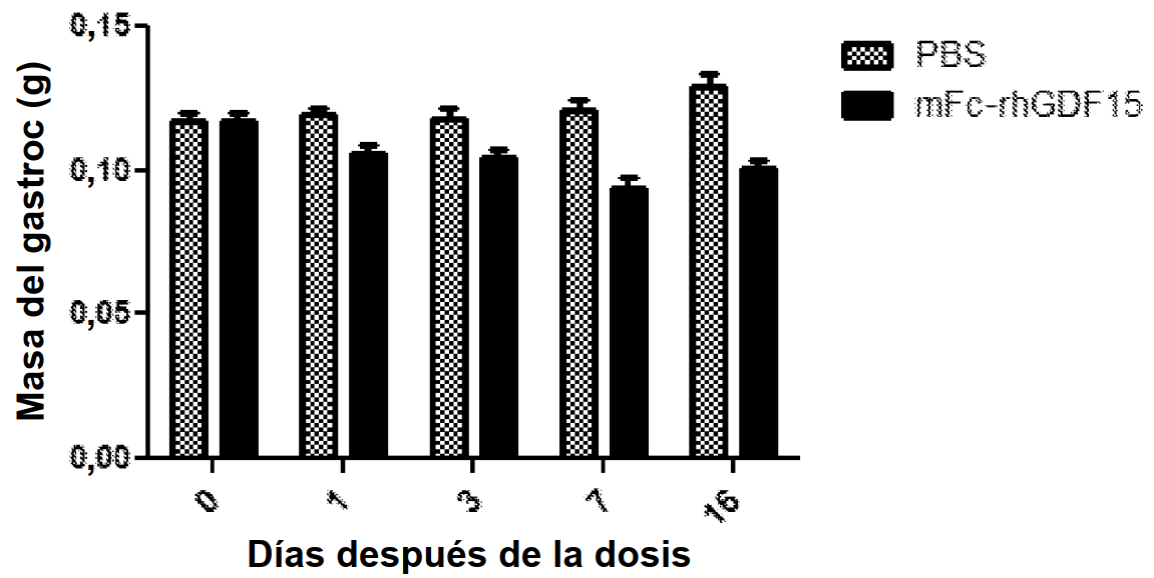


FIG. 6D

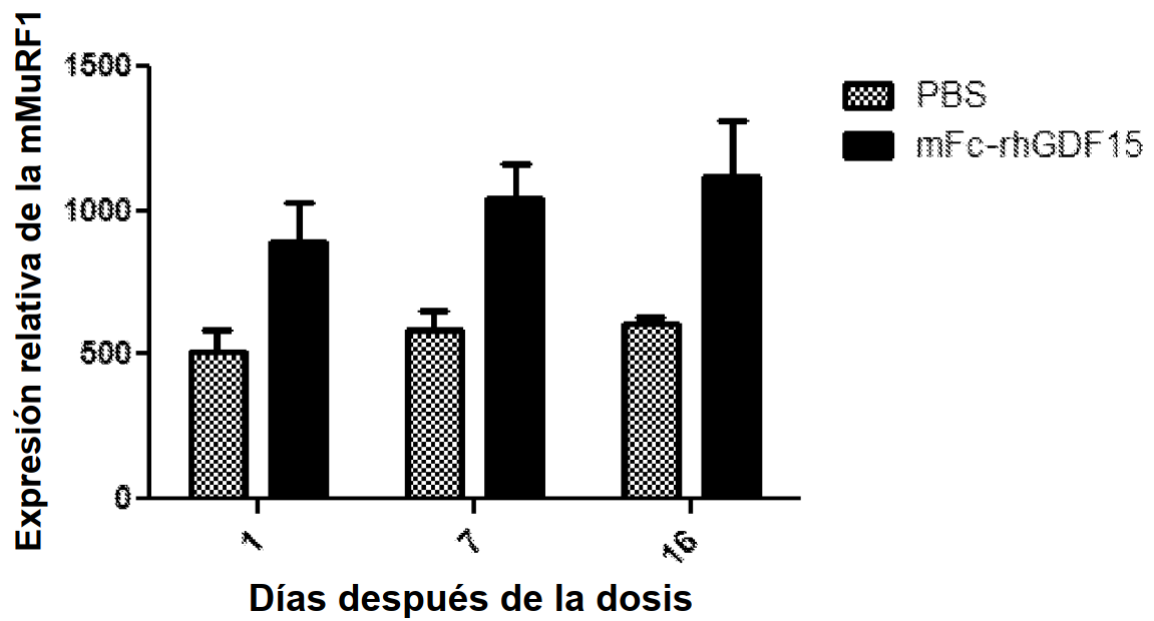


FIG. 6E

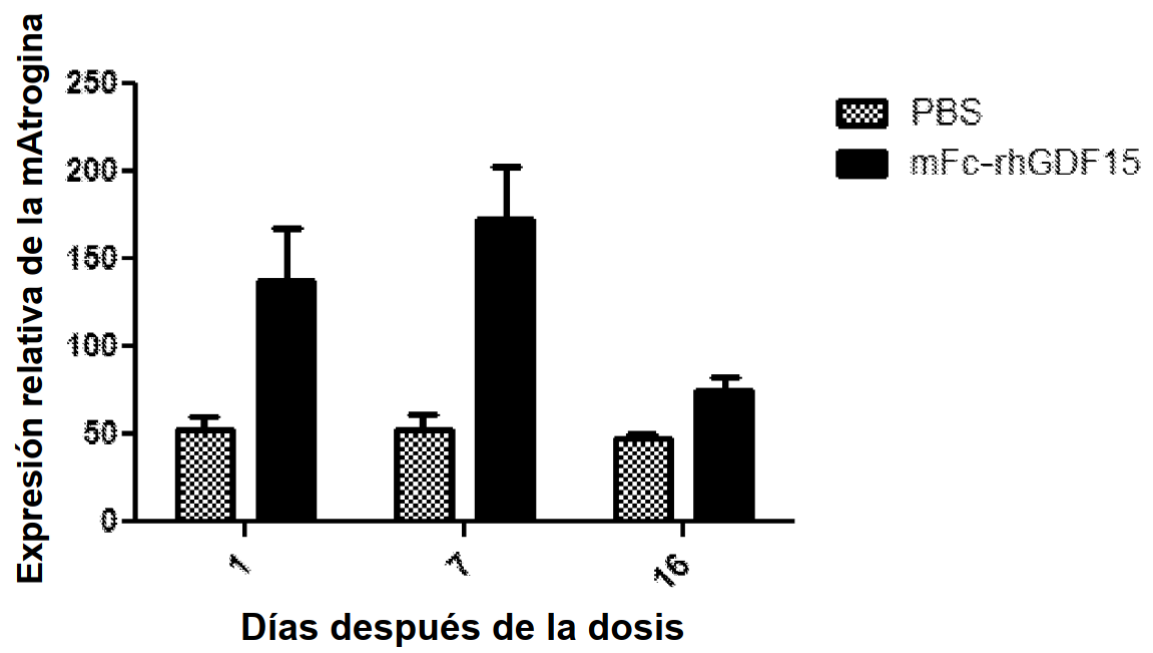


FIG. 7

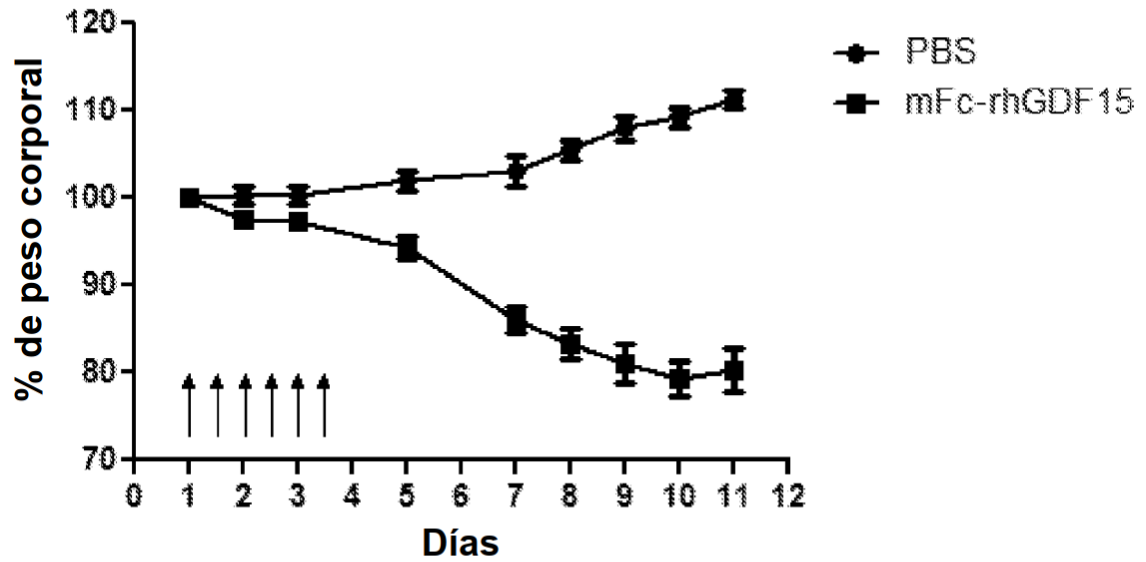


FIG. 8

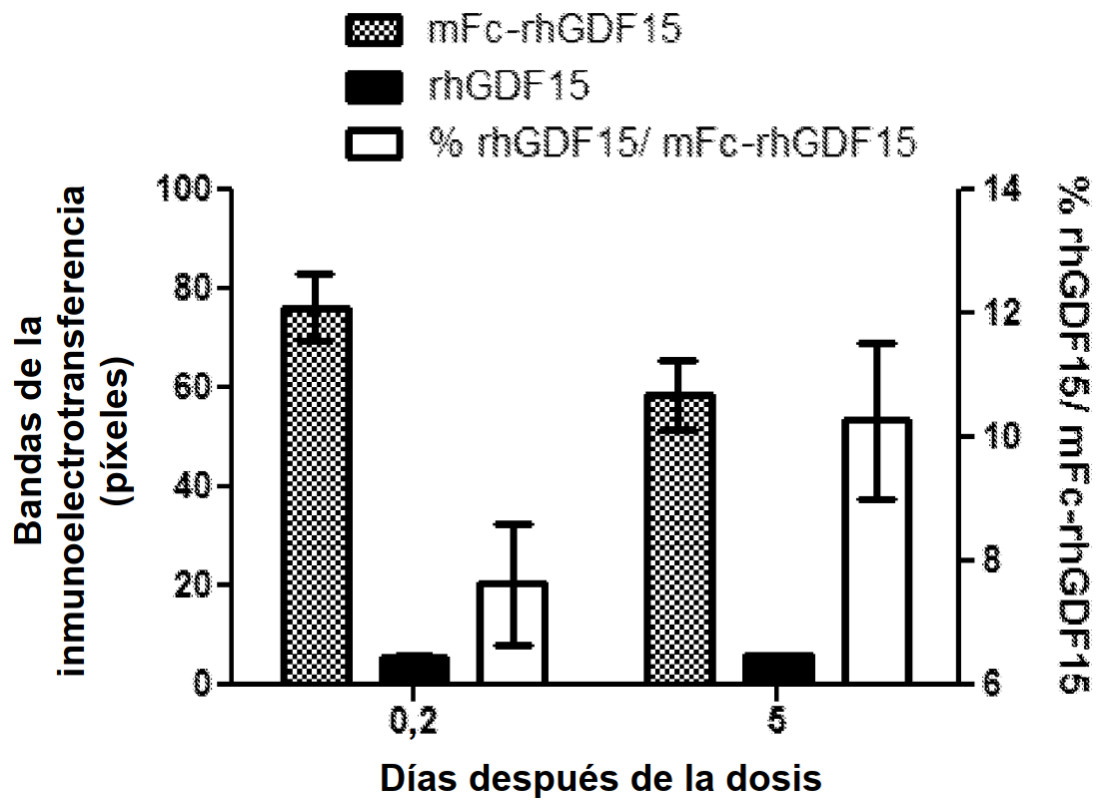


FIG. 9A

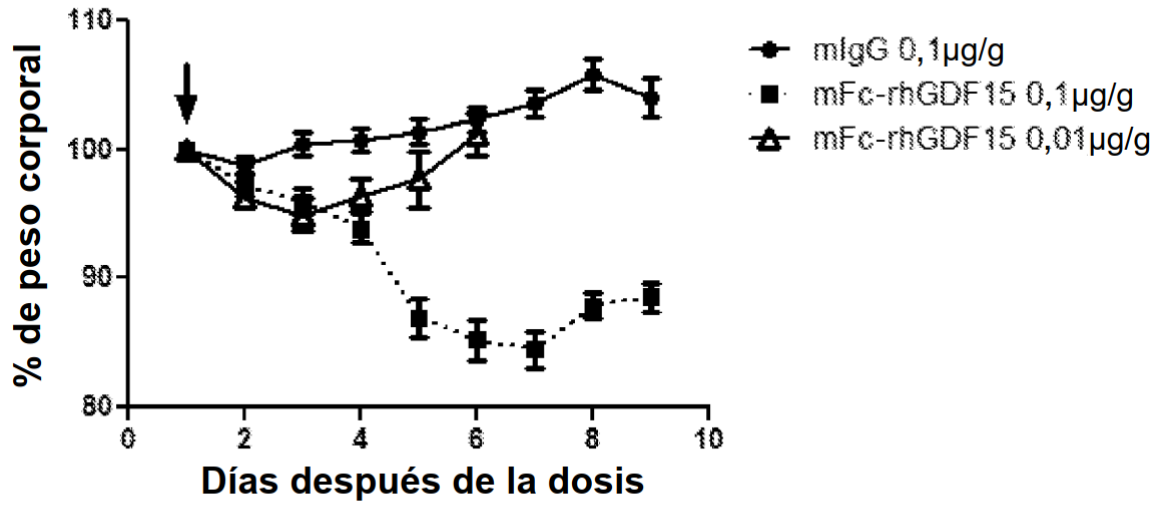
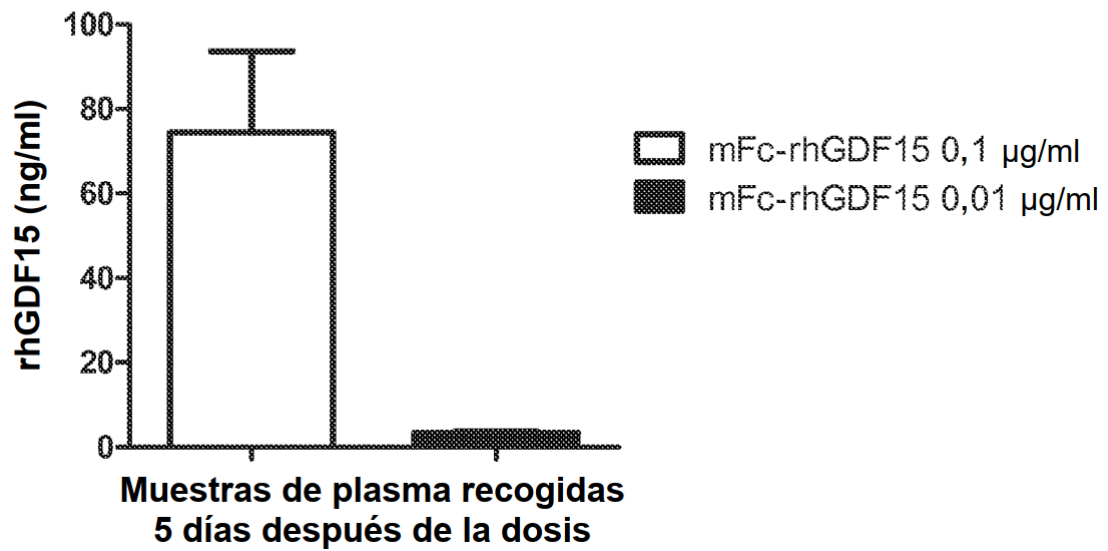


FIG. 9B



Alineaciones de los aminoácidos de la región variable de la cadena pesada de ratón completa

Variable pesada		CDR1			CDR2		
1	2	3	333	4	5	55	6
01G06	EVLLQQSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFT	DYNM	--	WVKQSHGKSLEWIG	QINPNNGGIFFNQKFKG	KATLT	7
03G05	QVQLQQPGAELVKPGASVKLSCKASGYTFT	SYWI	H--	WVNQRPQGQGLEWIG	DINPSNGRSKYNEKFN	KATMT	
04F08	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TYGM	GV	WIRQPSGKGLEWLA	HIY-WDDDKRYNP	SLKSR	LTIS
06C11	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TYGM	GV	WIRQPSGKGLEWLA	HIY-WDDDKRYNP	SLKSR	LTIS
08G01	EVLLQQSGPEVKPGASVKIPCKASGYTFT	DYNM	--	WVKQSHGKSLEWIG	EINPNNGGTFYNQKFKG	KATLT	
14F11	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TYGM	GV	WIRQPSGKGLEWLA	DIW-WDDDKYYP	SLKSR	LTIS
17B11	QVTLKESGPGILQPSQTLSTCSFSGFSL	TSGM	GV	WIRQPSGKGLEWLA	HND-WDDDKRYK	SSLSKSR	LTIS
		AB			A		
		CDR3					
7	8	888	9	1111	1		
1	0	222	0	0000	1		
		ABC		0000	0		
		ABC					
01G06	VDKSSNTAFMEVRS	LTSEDTAVYYCAR	EAITTVGAMDY	WGQGSTVT	VSS	(SEQ ID NO: 40)	
03G05	ADKSSNTAYMQL	SLTSEDSAVYYCAR	EVLDGAM--DY	WGQGSTVT	VSS	(SEQ ID NO: 42)	
04F08	KDTSNNQVFLKIT	SVDTADTATYYCAQ	TGYSNLF--AY	WGQGT	LVTVSA	(SEQ ID NO: 44)	
06C11	KDASNNRVFLKIT	SVDTADTATYYCAQ	RGYDDYW--GY	WGQGT	LVTVISA	(SEQ ID NO: 46)	
08G01	VDKSSSTAYMEL	RLTSEDTAVYYCAR	EAITTVGAMDY	WGQGSTVT	VSS	(SEQ ID NO: 48)	
14F11	KDTSSNEVFLKIAI	VDTADTATYYCAR	RGHYSAM--DY	WGQGSTVT	VSS	(SEQ ID NO: 50)	
17B11	KDTSRNQVFLKIT	SVDTADTATYYCAR	RVGGLEGYFDY	WGQGT	TLTVSS	(SEQ ID NO: 52)	

FIG. 10

Alineaciones de los aminoácidos de la CDR de la cadena pesada de ratón

Variable pesada	CDR1	CDR2
01G06	DYNMD-- (SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG (SEQ ID NO:7)
03G05	SYWIH-- (SEQ ID NO:2)	DINPSNGRSKYNEKFKN (SEQ ID NO:8)
04F08	TYGMGVT (SEQ ID NO:3)	HIY-WDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO:9)
06C11	TYGMGVS (SEQ ID NO:4)	HIY-WDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO:9)
08G01	DYNMD-- (SEQ ID NO:1)	EINPNNGGTFYNQKFKG (SEQ ID NO:10)
14F11	TYGMGVG (SEQ ID NO:5)	DIW-WDDDKRYNPSLKS (SEQ ID NO:11)
17B11	TSGMGVS (SEQ ID NO:6)	HND-WDDDKRYKSSLKS (SEQ ID NO:12)
Variable pesada	CDR3	
01G06	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)	
03G05	EVLDGAM--DY (SEQ ID NO:16)	
04F08	TGYSNLF--AY (SEQ ID NO:17)	
06C11	RGYDDYW--GY (SEQ ID NO:18)	
08G01	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)	
14F11	RGHYSAM--DY (SEQ ID NO:19)	
17B11	RVGGLEGYFDY (SEQ ID NO:20)	

FIG. 11

Alineaciones de los aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (kappa) de ratón completa

Variable ligera (kappa)	CDR1				CDR2			
	1	2	3	4	5	6	7	
1	1	2	2222	3	4	5	6	7
	0	0	7777	0	0	0	0	0
	ABCD							
01G06	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RTSE----	NLHNYLA	WYQQKQKSPQLLVY	DAKTLAD	GVPSRFSGSGGTQ		
03G05	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS	CRASESVDNYGISFMN	WFQQKPGQP	PKLLIYAASNQGS	GVPARFSGSGGTD			
04F08	DIVMTQSQKFMTSVGDRVSVTC	KASQ----	NVGTNVA	WYQQKLGQSPKTLIY	SASYRYS	GVPDRTFTGSGGTD		
06C11	DIVMTQSQKFMTSVGDRVSVTC	KASQ----	NVGTNVA	WFQQKPGQSPKALIY	SASYRYS	GVPDRTFTGSGGTD		
08G01	DIQMTQSPASLSASVGETVTITC	RASG----	NIHNYLA	WYQQKQKSPQLLVY	NAKTLAD	GVPSRFSGSGGTQ		
14F11	DIVMTQSQKFMTSVGDRVSVTC	KASQ----	NVGTNVA	WYQQKPGQSPKALIY	SPSYRYS	GVPDRTFTGSGGTD		
17B11	DIVLTQSPASLAVSLGQRATIS	RASQSVSTSRFSYMH	WFQQKPGQAPKLLIK	YASNLES	GVPARFSGSGGTD			
	CDR3							
7	8	9	1					
1	0	0	0					
	0							
01G06	YSLKINSLQPEDFGSYVC	QHFWSSPYT	FGGGTKLEIK	(SEQ ID NO:76)				
03G05	FSLNIHPMEEDDTAMYFC	QQSKEVPWT	FGGGSKLEIK	(SEQ ID NO:78)				
04F08	FTLTISNVQSEDLAEYFC	QQYNSYPYT	FGGGTKLEIK	(SEQ ID NO:80)				
06C11	FILTISNVQSEDLAEYFC	QQYNNYPLT	FGAGTKLEIK	(SEQ ID NO:82)				
08G01	YSLKINSLQPEDFGSYVC	QHFWSSPYT	FGGGTKLEIK	(SEQ ID NO:84)				
14F11	FTLTISNVQSEDLAEYFC	QQYNSYPHT	FGGGTKLEMK	(SEQ ID NO:86)				
17B11	FTLNIHPVEGEDTATYVC	QHSWEIPYT	FGGGTKLEIK	(SEQ ID NO:88)				

FIG. 12

Alineaciones de los aminoácidos de la CDR de la cadena ligera (kappa) de ratón

Variable ligera (kappa)		CDR1	CDR2
01G06	RTSE----	NLHNYLA (SEQ ID NO:21)	DAKTLAD (SEQ ID NO:26)
03G05	RASEVDNYGISFMN	(SEQ ID NO:22)	AASNQGS (SEQ ID NO:27)
04F08	KASQ----	NVGTNVA (SEQ ID NO:23)	SASYRYS (SEQ ID NO:28)
06C11	KASQ----	NVGTNVA (SEQ ID NO:23)	SASYRYS (SEQ ID NO:28)
08G01	RASG----	NIHNYLA (SEQ ID NO:24)	NAKTLAD (SEQ ID NO:29)
14F11	KASQ----	NVGTNVA (SEQ ID NO:23)	SPSYRYS (SEQ ID NO:30)
17B11	RASQSVSTSRFSYMH	(SEQ ID NO:25)	YASNLES (SEQ ID NO:31)
Variable ligera (kappa)		CDR3	
01G06	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)	
03G05	QQSKEVPWT	(SEQ ID NO:33)	
04F08	QQYNSYPYT	(SEQ ID NO:34)	
06C11	QQYNNYPLT	(SEQ ID NO:35)	
08G01	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)	
14F11	QQYNSYPHT	(SEQ ID NO:36)	
17B11	QHSWEIPYT	(SEQ ID NO:37)	

FIG. 13

FIG. 14

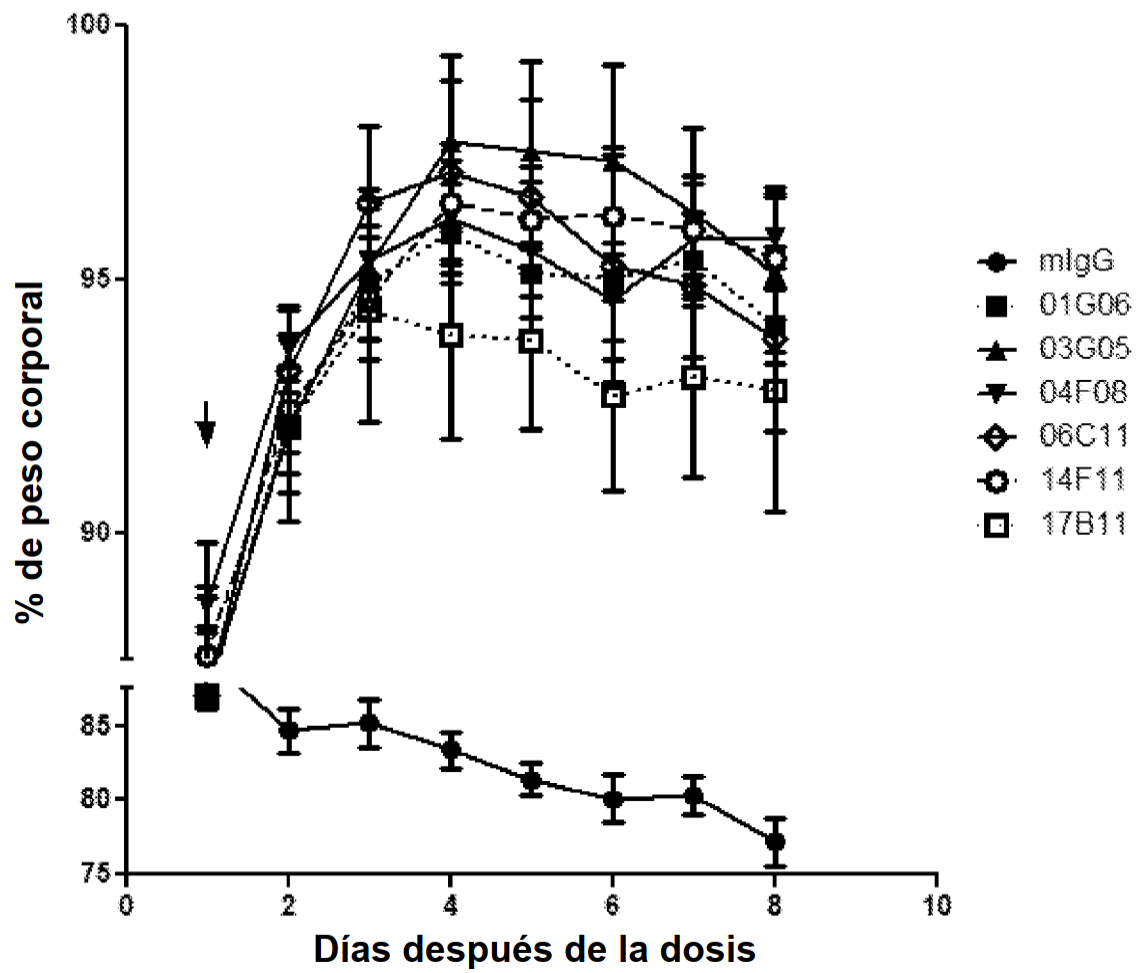


FIG. 15

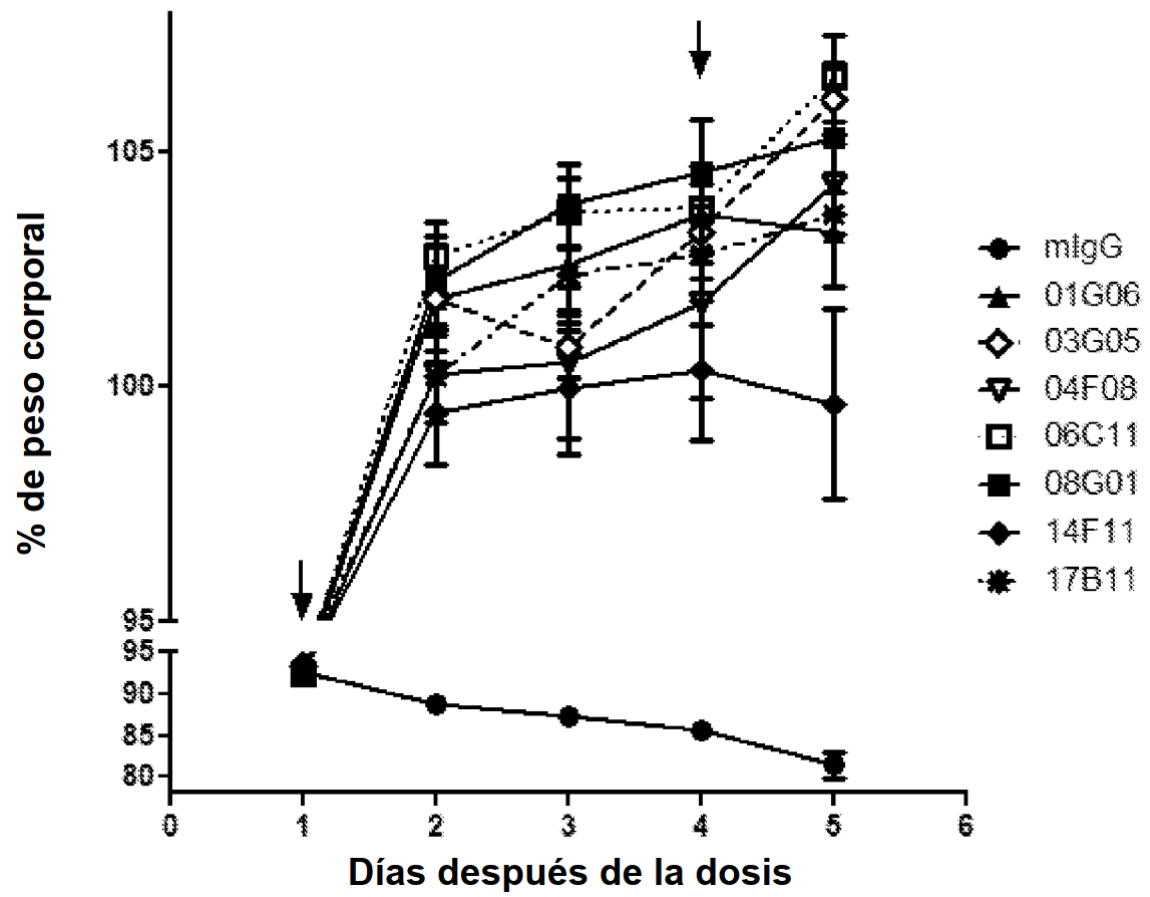


FIG. 16A

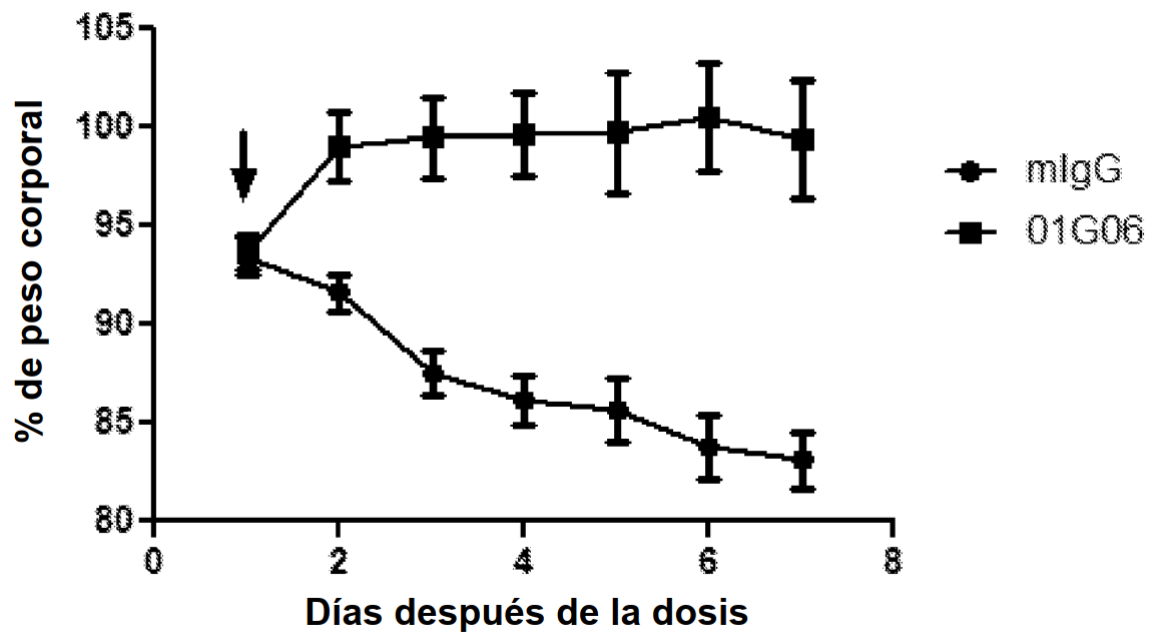


FIG. 16B

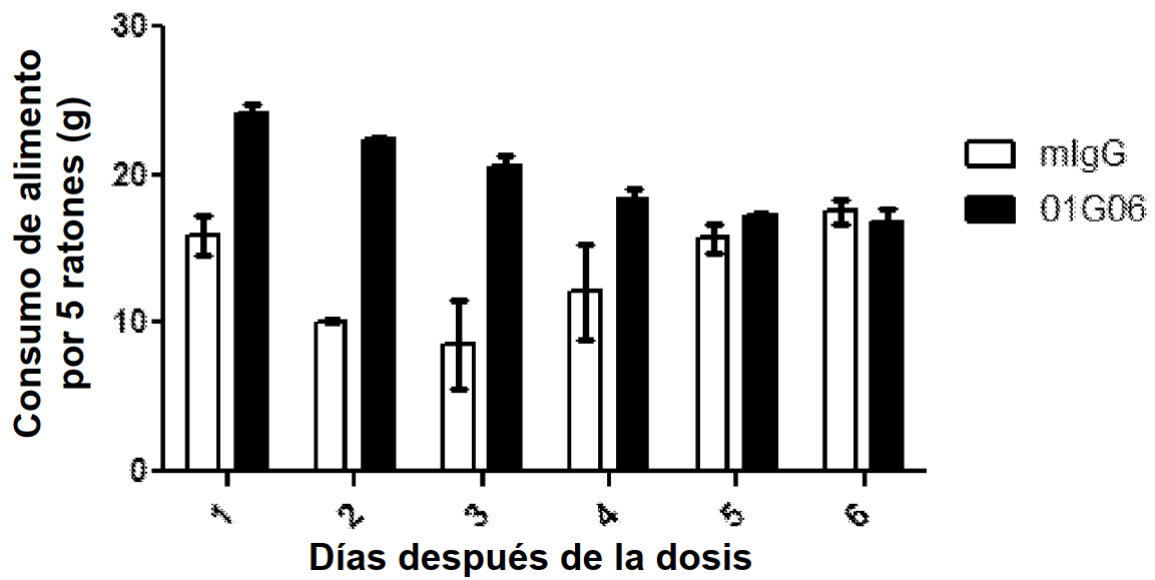


FIG. 16C

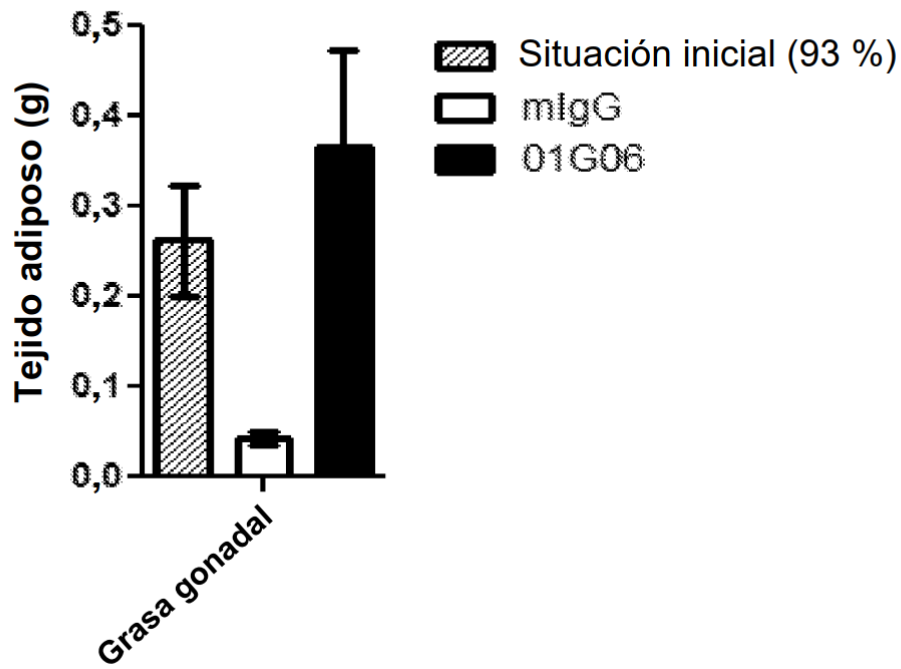


FIG. 16D

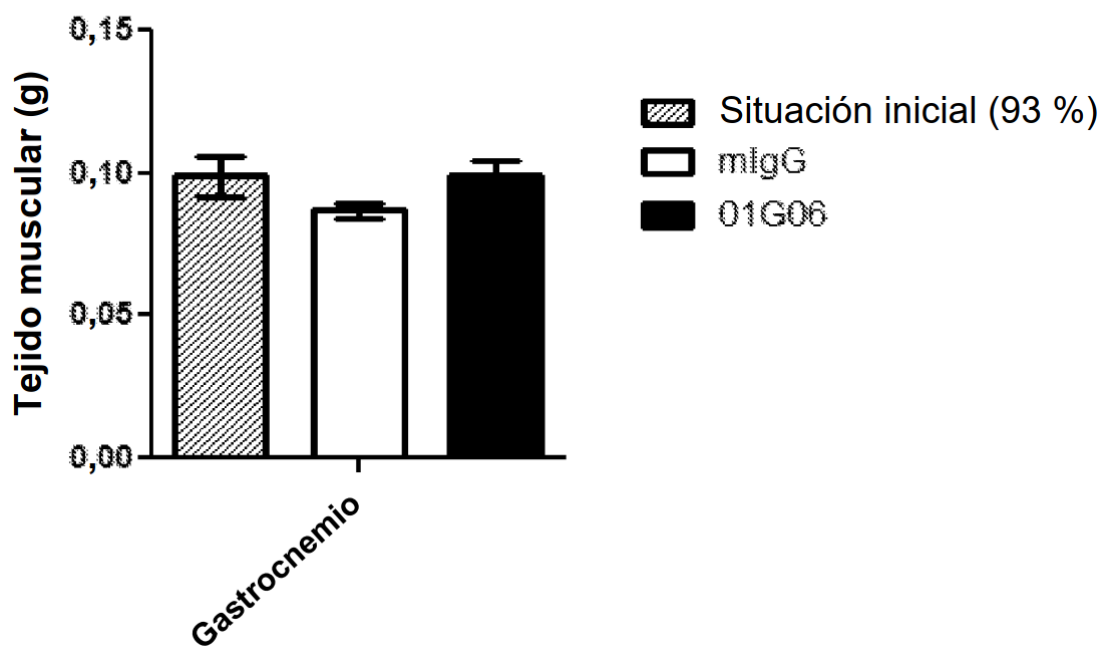


FIG. 16E

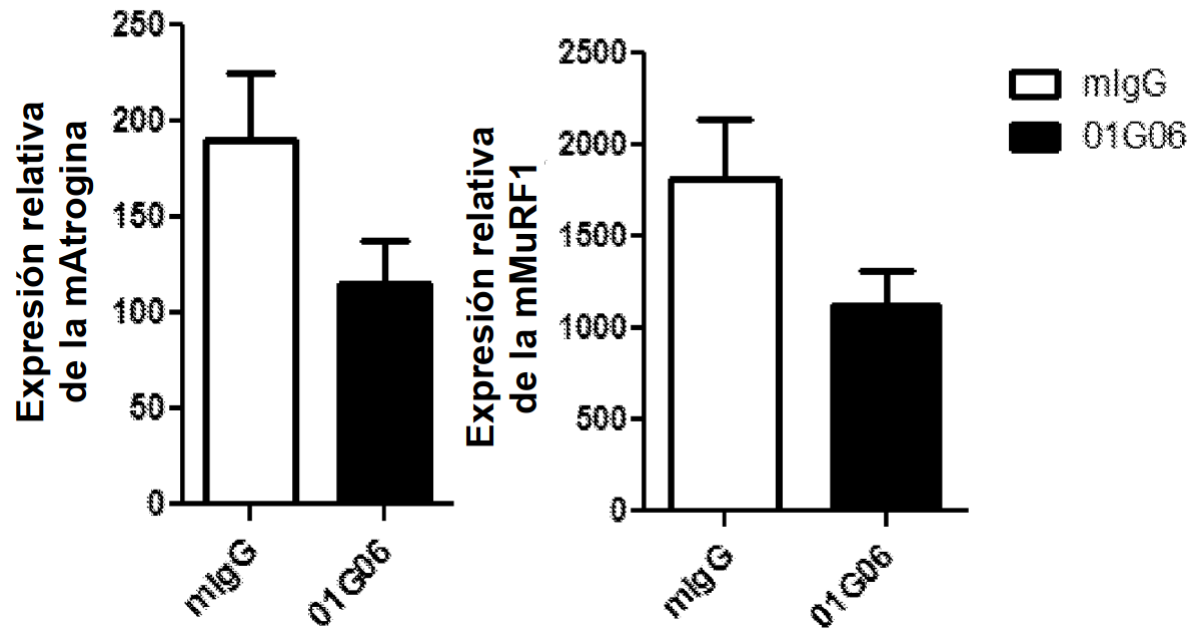


FIG. 17A

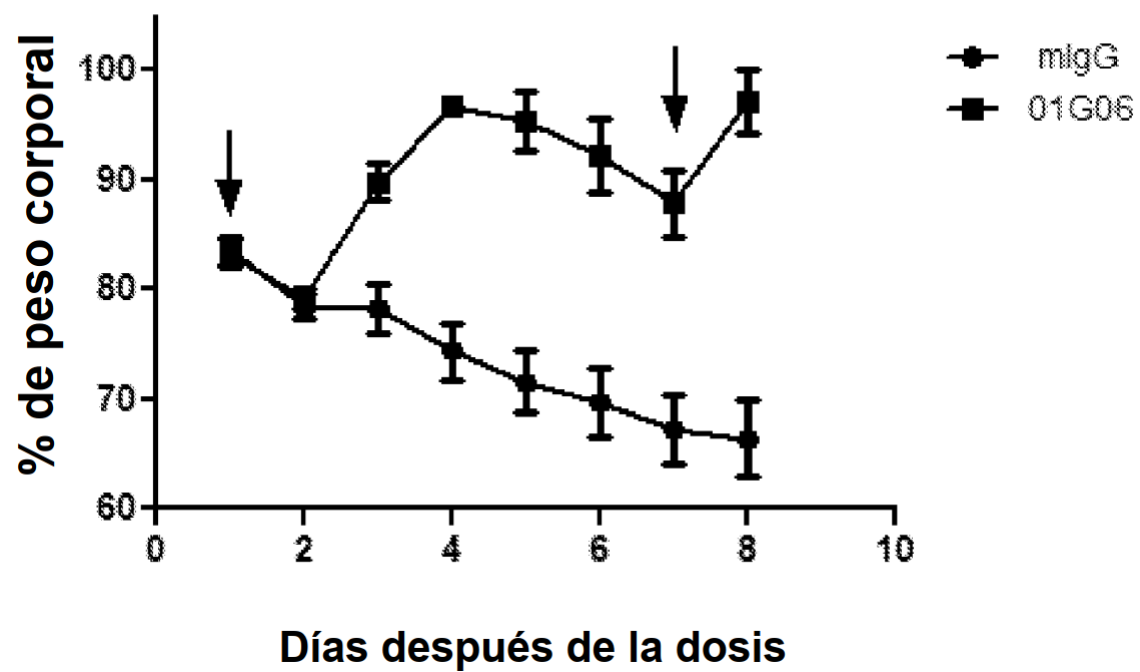


FIG. 17B

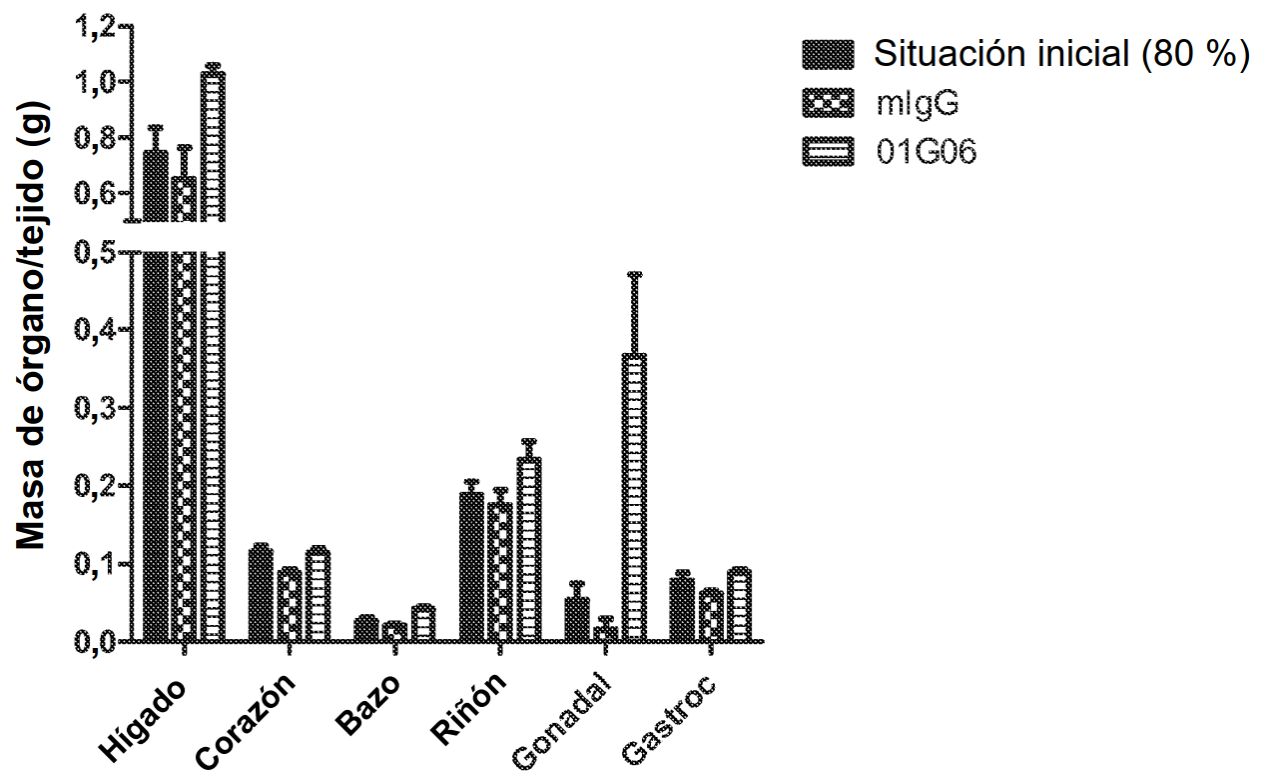
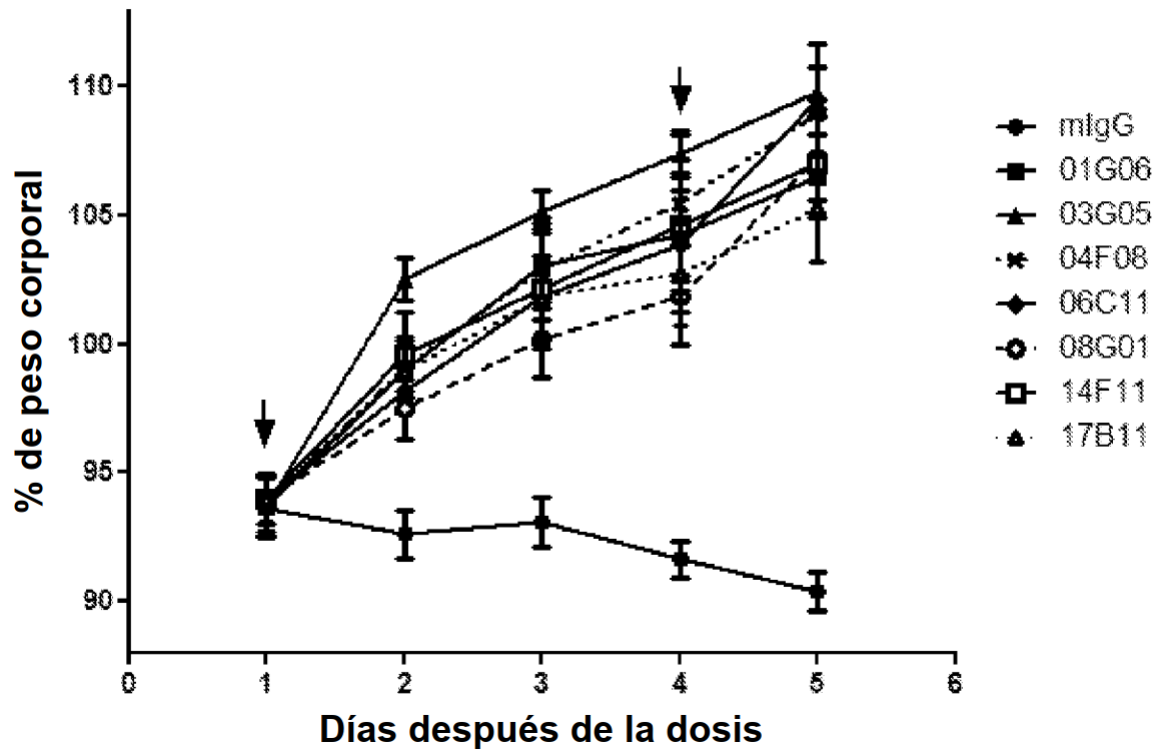


FIG. 18



Alineaciones de los aminoácidos de la región variable de la cadena pesada humanizada completa

Variable pesada										CDR1					CDR2					
1	1	2	3	333	4	5	55	6	7											
	0	0	0	555	0	0	22	0	0	A										
	AB																			
Ch01G06 quimérica	EVLLQSSGPELVKPGASVKIPCKASGYTFT	DYNMD--	WVKQSHGKSLEWIG	QINENNGGI	FFNQKFKG	KATLT														
Hu01G06 IGHV1-18	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGKSLEWIG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERATLT														
Hu01G06 IGHV1-69	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGKSLEWIG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERATLT														
Sh01G06 IGHV1-18 M69L	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q G44S	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Sh01G06 IGHV1-18 M69L K64Q	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Sh01G06 IGHV1-69 T30S I69L	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGYTFS	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Sh01G06 IGHV1-69 T30S K64Q I69L	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGYTFS	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGGI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Hu01G06 IGHV1-18 F1	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENYHLI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Hu01G06 IGHV1-18 F2	QVQLVQSGAEVKKPKGASVKVSKASGYTFT	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGLI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Hu01G06 IGHV1-69 F1	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGYTFS	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENNGLI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Hu01G06 IGHV1-69 F2	QVQLVQSGAEVKKPKGSSVKVSKASGYTFS	DYNMD--	WVRQAPGQGLEWNG	QINENYHLI	FFNQKFKG	ERVTLT														
Ch06C11 quimérica	QVTILKESGPGILQPSQTLTSLTCSFSGFSLS	TYGMGVSV	WIRQPSGKGLEWLA	HIY-WDDDKRYN	PSLSKSR	RLTIS														
HE IM 06C11 IGHV2-70	QVTILKESGPALVKPTQTLTTLCTFSGFSLS	TYGMGVSV	WIRQPPGKALEWLA	HIY-WDDDKRYN	PSLSKTR	RLTIS														
Hu06C11 IGHV2-5	QVTILKESGPTLVKPTQTLTTLCTFSGFSLS	TYGMGVSV	WIRQPPGKGLEWLA	HIY-WDDDKRYN	PSLSKSR	RLTIT														
Ch14F11 quimérica	QVTILKESGPGILQPSQTLTSLTCSFSGFSLS	TYGMGVGV	WIRQPSGKGLEWLA	DIW-WDDDKRYN	PSLSKSR	RLTIS														
Sh14F11 IGHV2-5	QITLKEGPTLVKPTQTLTTLCTFSGFSLS	TYGMGVGV	WIRQPPGKALEWLA	DIW-WDDDKRYN	PSLSKSR	RLTIT														
Sh14F11 IGHV2-70	QVTILKESGPALVKPTQTLTTLCTFSGFSLS	TYGMGVGV	WIRQPPGKALEWLA	DIW-WDDDKRYN	PSLSKSR	RLTIS														

FIG. 19

Alineaciones de los aminoácidos de la región variable de la cadena pesada humanizada completa

Variable pesada		CDR3			
		7	8	888	9
		1	0	222	0
		ABC			
					1111
					0000
					0000
					ABC
Ch01G06	quimérica	VDKSSNTAFMEVRSLSLTSEDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:40)
Hu01G06	IGHV1-18	VDTSNTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:54)
Hu01G06	IGHV1-69	VDKSTNTAYMELSSLSRSEDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:56)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L	TDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:58)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L K64Q G44S	TDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:60)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L K64Q	TDTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:62)
Sh01G06	IGHV1-69 T30S I69L	ADKSTSTAYMELSSLSRSEDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:64)
Sh01G06	IGHV1-69 T30S K64Q I69L	ADKSTSTAYMELSSLSRSEDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:66)
Hu01G06	IGHV1-18 F1	TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:246)
Hu01G06	IGHV1-18 F2	TDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:248)
Hu01G06	IGHV1-69 F1	ADKSTSTAYMELSSLSRSEDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:250)
Hu01G06	IGHV1-69 F2	ADKSTSTAYMELSSLSRSEDTAVYYCARE	EAITTVGAMDY	WGQGTSLVTVSS	(SEQ ID NO:252)
Ch06C11	quimérica	KDASNNRVFLKITSVDTADTATYYCAQRGYDDY	--GYWGQGTSLVTISA		(SEQ ID NO:46)
HE IM 06C11	IGHV2-70	KDTSKNQVVLITINVDPVDATVYYCAQRGYDDY	--GYWGQGTSLVTISS		(SEQ ID NO:68)
Hu06C11	IGHV2-5	KDTSKNQVVLITINMDPVDATVYYCAQRGYDDY	--GYWGQGTSLVTISS		(SEQ ID NO:70)
Ch14F11	quimérica	KDTSNEVFLKIAIVDTADTATYYCARRGHYSAM	--DYWGQGTSLVTISS		(SEQ ID NO:50)
Sh14F11	IGHV2-5	KDTSKNQVVLTMNMDPVDATVYYCARRGHYSAM	--DYWGQGTSLVTISS		(SEQ ID NO:72)
Sh14F11	IGHV2-70	KDTSKNQVVLTMNMDPVDATVYYCARRGHYSAM	--DYWGQGTSLVTISS		(SEQ ID NO:74)

FIG. 19 Continuación

Alineaciones de los aminoácidos de la CDR de la cadena pesada humanizada

Variable pesada		CDR1		CDR2	
Ch01G06	quimérica	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:7)
Hu01G06	IGHV1-18	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:7)
Hu01G06	IGHV1-69	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:7)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:7)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L K64Q G44S	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:13)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L K64Q	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:13)
Sh01G06	IGHV1-69 T30S I69L	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:7)
Sh01G06	IGHV1-69 T30S K64Q I69L	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNNGGIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:13)
Hu01G06	IGHV1-18 F1	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNHLLIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:236)
Hu01G06	IGHV1-18 F2	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNHLLIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:237)
Hu01G06	IGHV1-69 F1	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNHLLIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:238)
Hu01G06	IGHV1-69 F2	DYNMD--	(SEQ ID NO:1)	QINPNHLLIFFNQKFKG	(SEQ ID NO:239)
Ch06C11	quimérica	TYGMGV	(SEQ ID NO:4)	HIY-WDDDKRYNPSLKS	(SEQ ID NO:9)
HE LM 06C11	IGHV2-70	TYGMGV	(SEQ ID NO:4)	HIY-WDDDKRYNPSLKT	(SEQ ID NO:14)
Hu06C11	IGHV2-5	TYGMGV	(SEQ ID NO:4)	HIY-WDDDKRYNPSLKS	(SEQ ID NO:9)
Ch14F11	quimérica	TYGMGV	(SEQ ID NO:5)	DIW-WDDDKYINPSLKS	(SEQ ID NO:11)
Sh14F11	IGHV2-5	TYGMGV	(SEQ ID NO:5)	DIW-WDDDKYINPSLKS	(SEQ ID NO:11)
Sh14F11	IGHV2-70	TYGMGV	(SEQ ID NO:5)	DIW-WDDDKYINPSLKS	(SEQ ID NO:11)

FIG. 20

Alineaciones de los aminoácidos de la CDR de la cadena pesada humanizada

Variable pesada		CDR3
Ch01G06	química	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Hu01G06	IGHV1-18	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Hu01G06	IGHV1-69	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L K64Q G44S	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Sh01G06	IGHV1-18 M69L K64Q	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Sh01G06	IGHV1-69 T30S I69L	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Sh01G06	IGHV1-69 T30S K64Q I69L	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Hu01G06	IGHV1-18 F1	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Hu01G06	IGHV1-18 F2	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Hu01G06	IGHV1-69 F1	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Hu01G06	IGHV1-69 F2	EAITTVGAMDY (SEQ ID NO:15)
Ch06C11	química	RGYDDYW--GY (SEQ ID NO:18)
HE LM 06C11	IGHV2-70	RGYDDYW--GY (SEQ ID NO:18)
Hu06C11	IGHV2-5	RGYDDYW--GY (SEQ ID NO:18)
Ch14F11	química	RGHYSAM--DY (SEQ ID NO:19)
Sh14F11	IGHV2-5	RGHYSAM--DY (SEQ ID NO:19)
Sh14F11	IGHV2-70	RGHYSAM--DY (SEQ ID NO:19)

FIG. 20 Continuación

Alineaciones de los aminoácidos de la región variable de la cadena ligera (kappa) humanizada completa

Variable ligera (kappa)		CDR1							CDR2						
1		1	2	3	4	5	6	7							
Ch01G06 quimérica	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCR	0	0	0	0	0	0	0	DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTQ			
Hu01G06 IGKV1-39	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Hu01G06 IGKV1-39 V48I	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Hu01G06 IGKV1-39 F1	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Hu01G06 IGKV1-39 F2	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Ch06C11 quimérica	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Sh06C11 IGKV1-16	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Ch14F11 quimérica	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTC								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			
Hu14F11 IGKV1-16	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCR								DAKTLAD	GVPSRFS	SGSG	SGTD			

Variable ligera (kappa)		CDR3						
7		8	9	1				
Ch01G06 quimérica	YSLKINSLQPEDFGSYVC	0	0	0				
Hu01G06 IGKV1-39	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 V48I	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 F1	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 F2	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Ch06C11 quimérica	FILTIISNVQSEDLAEYFC							
Sh06C11 IGKV1-16	FTLTISSSLQPEDFATYYC							
Ch14F11 quimérica	FTLTIISNVQSEDLAEYFC							
Hu14F11 IGKV1-16	FTLTISSSLQPEDFATYYC							

Variable ligera (kappa)		CDR3						
7		8	9	1				
Ch01G06 quimérica	YSLKINSLQPEDFGSYVC	0	0	0				
Hu01G06 IGKV1-39	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 S43A V48I	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 V48I	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 F1	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Hu01G06 IGKV1-39 F2	YTLTISSSLQPEDFATYYC							
Ch06C11 quimérica	FILTIISNVQSEDLAEYFC							
Sh06C11 IGKV1-16	FTLTISSSLQPEDFATYYC							
Ch14F11 quimérica	FTLTIISNVQSEDLAEYFC							
Hu14F11 IGKV1-16	FTLTISSSLQPEDFATYYC							

FIG. 21

Alineaciones de los aminoácidos de la CDR de la cadena ligera (kappa) humanizada

Variable ligera (kappa)		CDR1		CDR2	
Ch01G06	quimérica	RTSENLHNYLA	(SEQ ID NO:21)	DAKTLAD	(SEQ ID NO:26)
Hu01G06	IGKV1-39	RTSENLHNYLA	(SEQ ID NO:21)	DAKTLAD	(SEQ ID NO:26)
Hu01G06	IGKV1-39 S43A V48I	RTSENLHNYLA	(SEQ ID NO:21)	DAKTLAD	(SEQ ID NO:26)
Hu01G06	IGKV1-39 V48I	RTSENLHNYLA	(SEQ ID NO:21)	DAKTLAD	(SEQ ID NO:26)
Hu01G06	IGKV1-39 F1	RTSENLHNYLA	(SEQ ID NO:21)	DAKTLAD	(SEQ ID NO:26)
Hu01G06	IGKV1-39 F2	RTSENLHNYLA	(SEQ ID NO:21)	DAKTLAD	(SEQ ID NO:26)
Ch06C11	quimérica	KASQNVGTNVA	(SEQ ID NO:23)	SASYRYS	(SEQ ID NO:28)
Sh06C11	IGKV1-16	KASQNVGTNVA	(SEQ ID NO:23)	SASYRYS	(SEQ ID NO:28)
Ch14F11	quimérica	KASQNVGTNVA	(SEQ ID NO:23)	SPSYRYS	(SEQ ID NO:30)
Hu14F11	IGKV1-16	KASQNVGTNVA	(SEQ ID NO:23)	SPSYRYS	(SEQ ID NO:30)

Variable ligera (kappa)		CDR3	
Ch01G06	quimérica	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)
Hu01G06	IGKV1-39	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)
Hu01G06	IGKV1-39 S43A V48I	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)
Hu01G06	IGKV1-39 V48I	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)
Hu01G06	IGKV1-39 F1	QHEWSSPYT	(SEQ ID NO:32)
Hu01G06	IGKV1-39 F2	QHEWSDPYT	(SEQ ID NO:244)
Ch06C11	quimérica	QQYNNYPLT	(SEQ ID NO:35)
Sh06C11	IGKV1-16	QQYNNYPLT	(SEQ ID NO:35)
Ch14F11	quimérica	QQYNSYPHT	(SEQ ID NO:36)
Hu14F11	IGKV1-16	QQYNSYPHT	(SEQ ID NO:36)

FIG. 22

FIG. 23

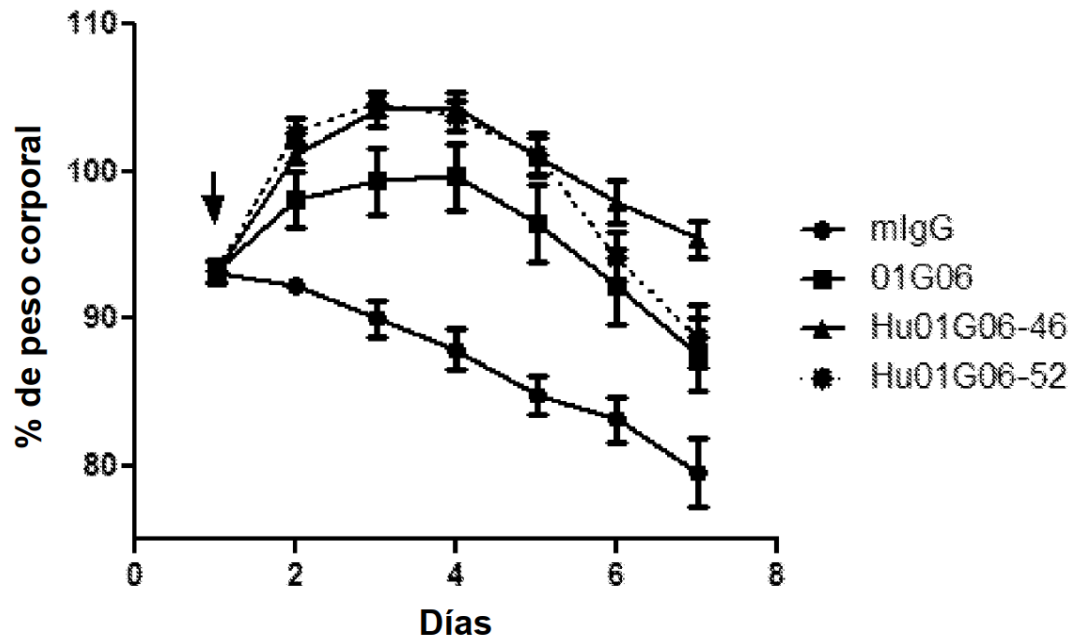


FIG. 24

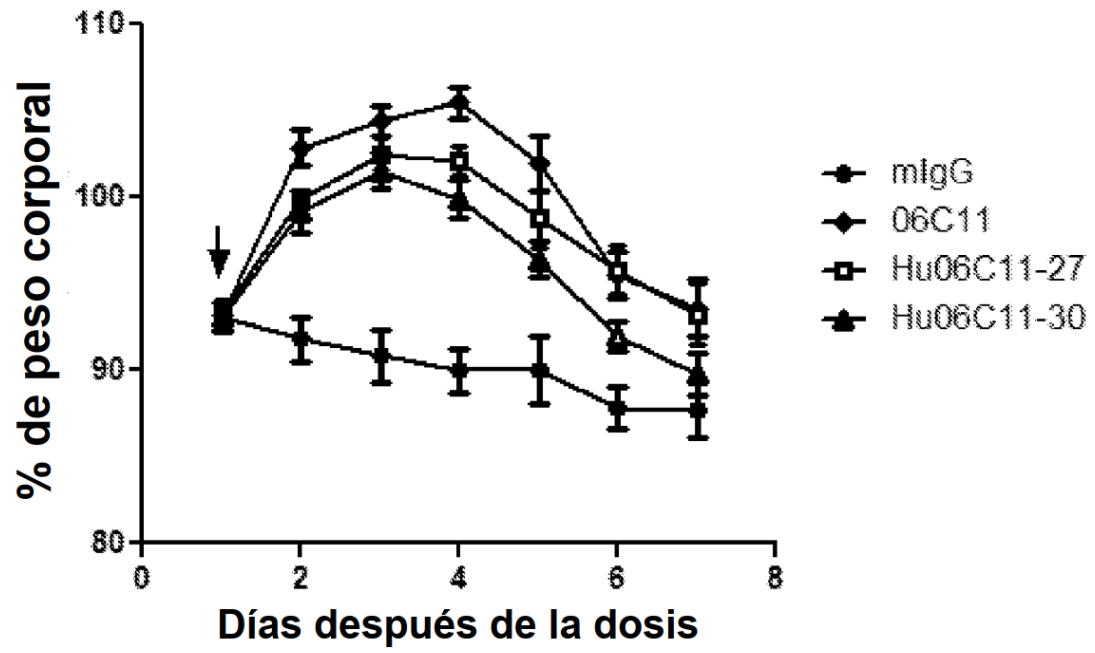


FIG. 25

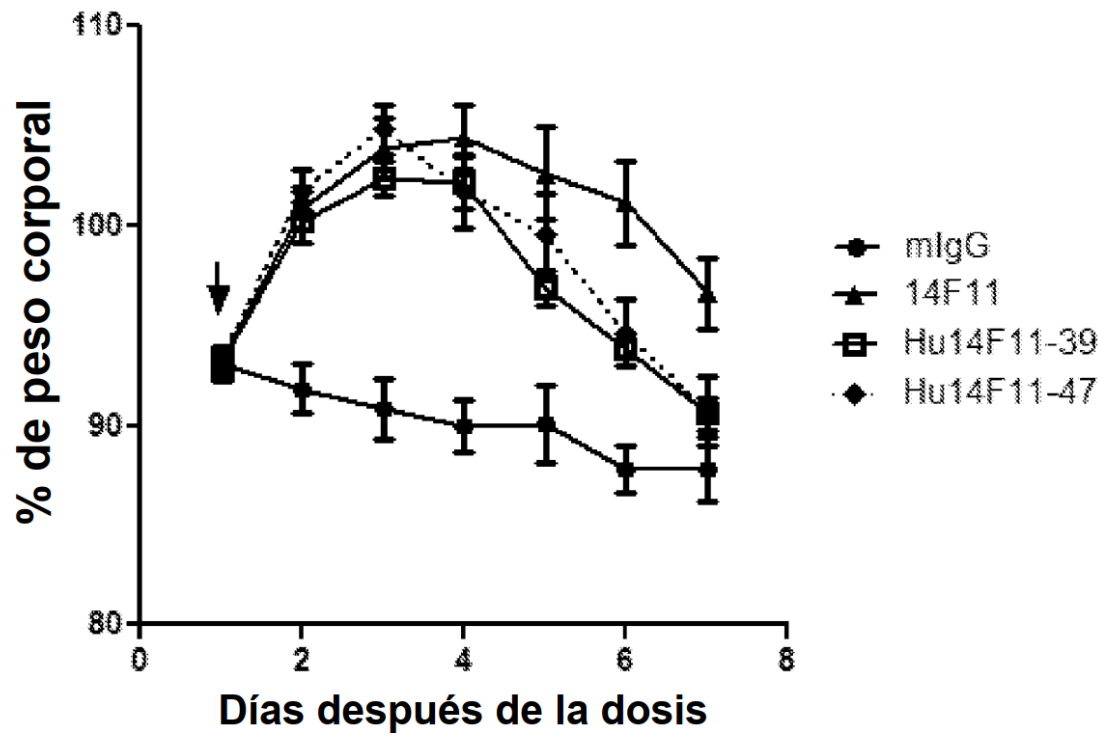


FIG. 26

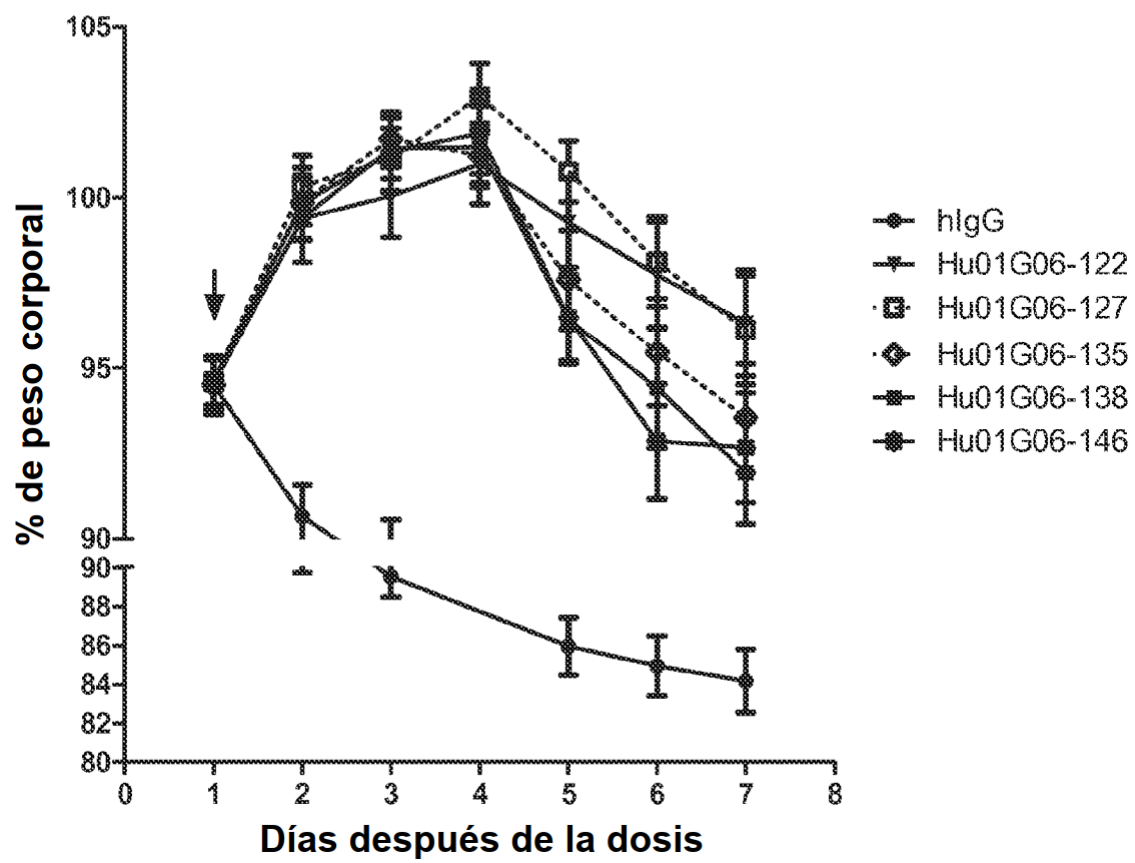


FIG. 27

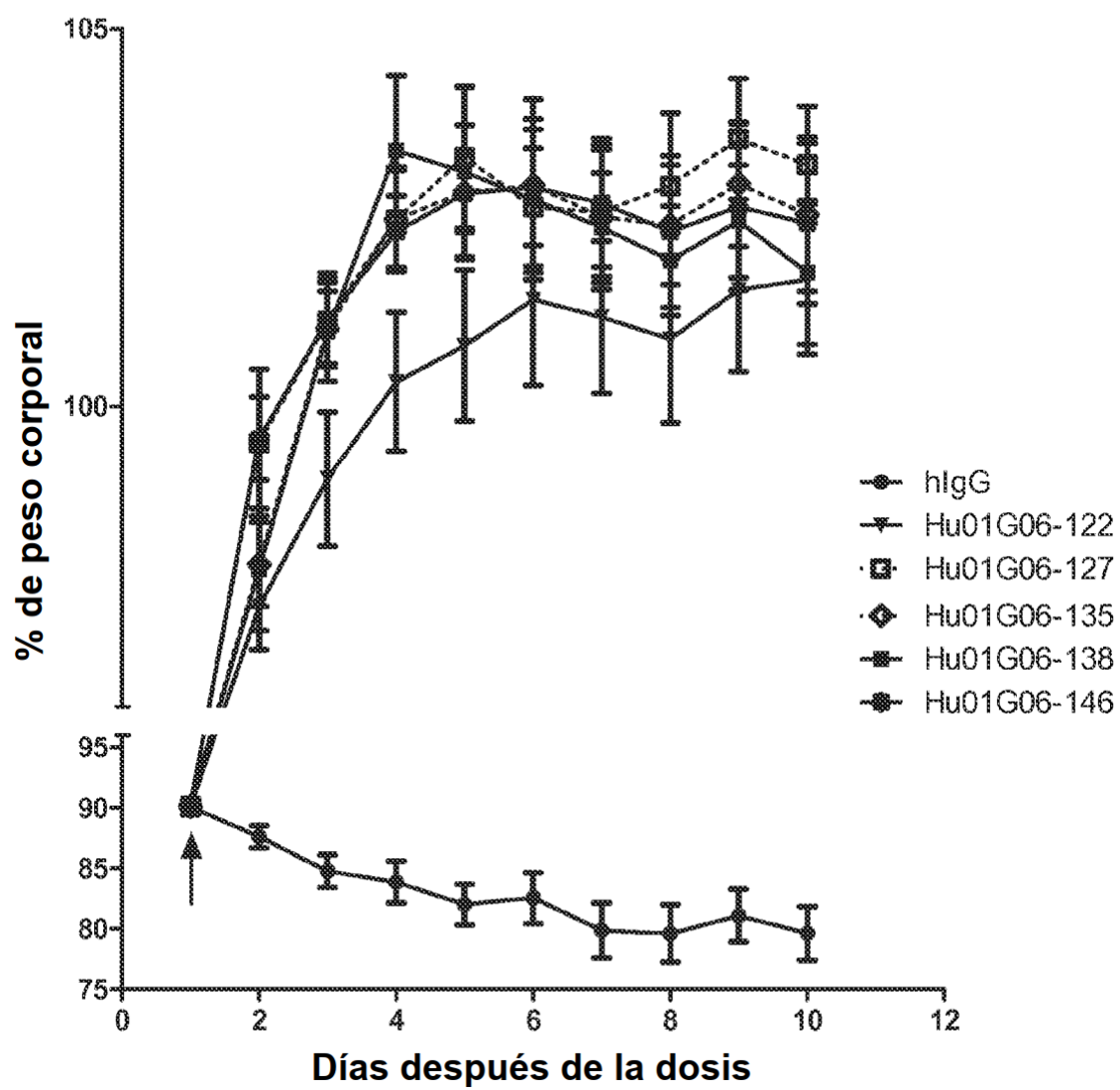


FIG. 28

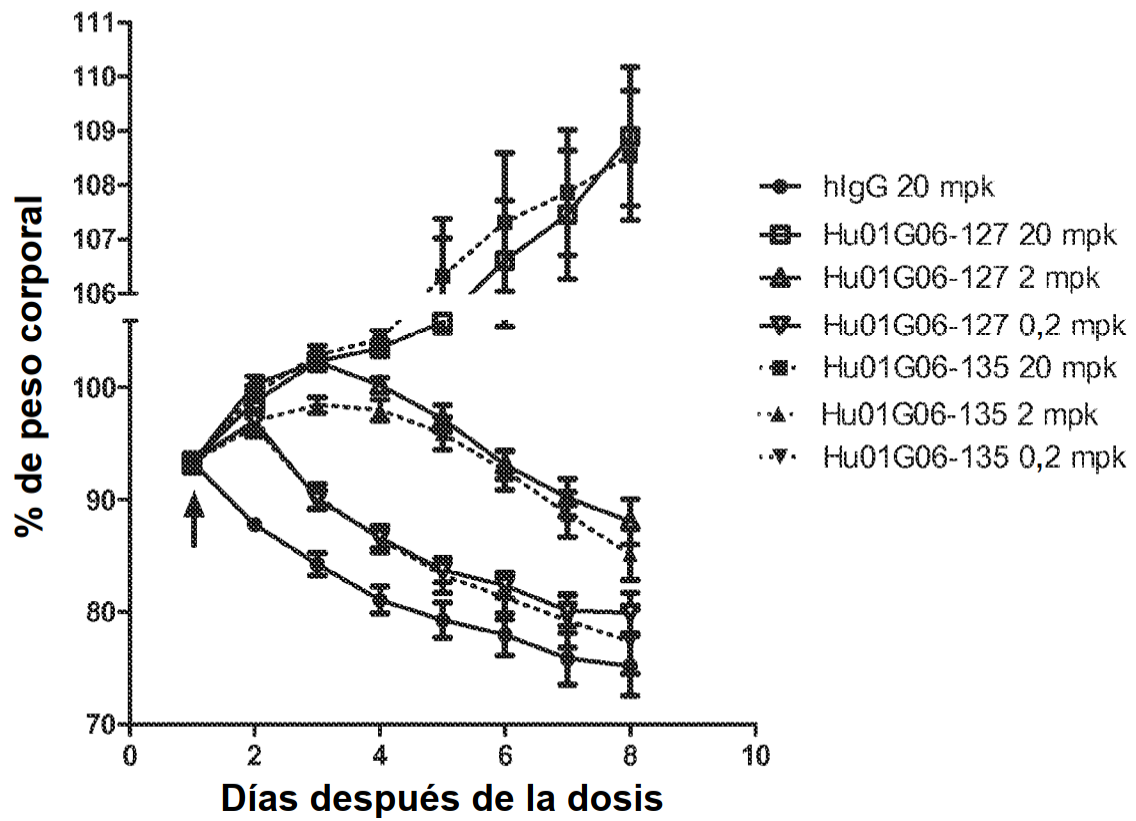


FIG. 29A

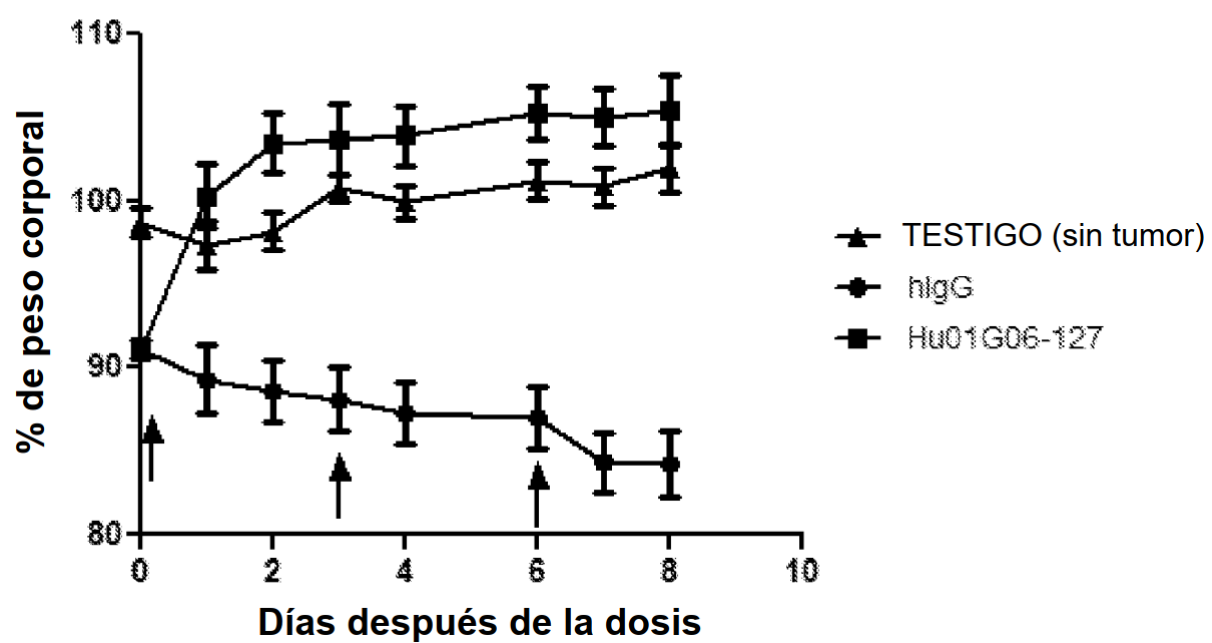


FIG. 29B

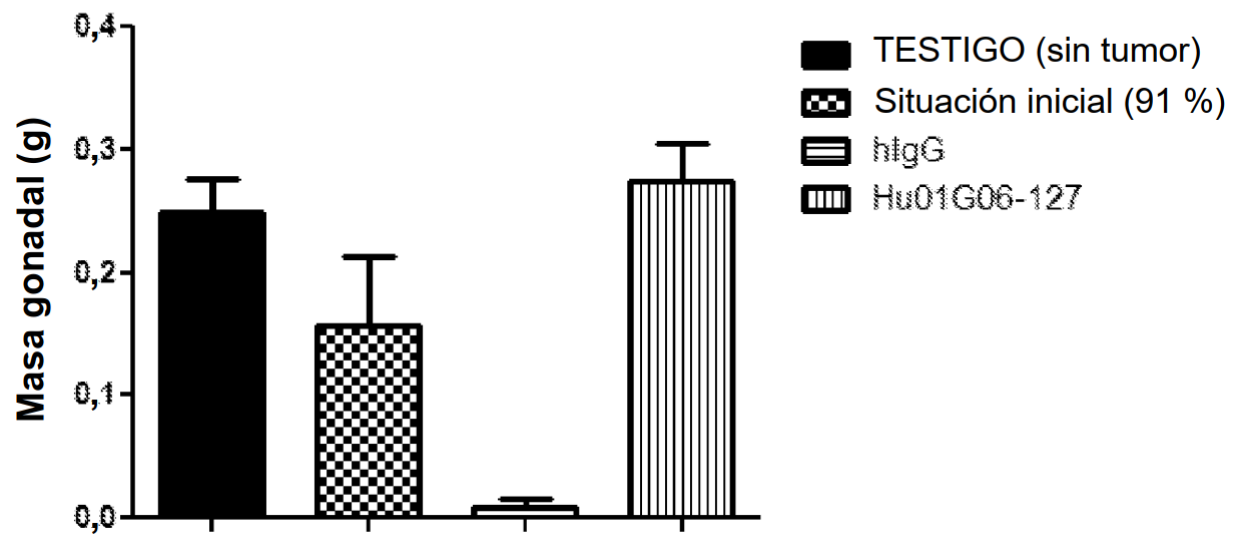


FIG. 29C

