

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 645**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00** (2006.01)

**C07K 16/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.06.2013 PCT/US2013/047476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2014 WO14004427**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.06.2013 E 13735519 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2864357**

54 Título: **Anticuerpos anti-EGFR y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**25.06.2012 US 201261663984 P**  
**08.05.2013 US 201361821000 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.04.2021**

73 Titular/es:

**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.**  
**(100.0%)**  
**777 Old Saw Mill River Road**  
**Tarrytown, NY 10591 , US**

72 Inventor/es:

**DALY, CHRISTOPHER;**  
**THURSTON, GAVIN y**  
**PAPADOPOULOS, NICHOLAS, J.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 816 645 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-EGFR y usos de los mismos

**5 Campo de la invención**

La presente se refiere a anticuerpos y a fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que son específicos para el EGFR humano, y a métodos de uso de los mismos.

**10 Antecedentes**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, también conocido como HER1 o ErbB1) es un miembro de la familia ErbB/HER de tirosina cinasas receptoras (RTK) de tipo 1. Otros miembros de esta familia incluyen ErbB2 (HER2 o Neu), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4). Los ligandos conocidos para el EGFR incluyen el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ). La unión de ligandos al EGFR induce la fosforilación de tirosina y la dimerización del receptor con otros miembros de la familia ErbB.

Las RTK tales como el EGFR actúan permitiendo que las células respondan a estímulos externos diversos. Sin embargo, la activación anómala y/o la sobreexpresión del EGFR se asocian al desarrollo y la progresión de varios cánceres humanos. En consecuencia, el EGFR es una diana para terapias antineoplásicas. Los fármacos aprobados que actúan sobre el EGFR incluyen inhibidores de molécula pequeña tales como el gefitinib (Iressa®) y el erlotinib (Tarceva®), y anticuerpos anti-EGFR tales como el cetuximab (Erbbitux®) y el panitumumab (Vectibix®). Se mencionan anticuerpos anti-EGFR en, por ejemplo, el documento US 4.943.533, el documento US 5.844.093, el documento US 7.060.808, el documento US 7.247.301, el documento US 7.595.378, el documento US 7.723.484 y el documento US 7.939.072. No obstante, existe la necesidad en la técnica de antagonistas del EGFR novedosos, tales como anticuerpos anti-EGFR, para el tratamiento del cáncer y otros trastornos relacionados.

El documento US 7.662.394 B2 describe anticuerpos que se unen a miembros activados de la familia erbB, TNF y IgSF de receptores, y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos. Gajadhar et al. (Mol Cancer Res. marzo de 2012; 10(3): 428-40) describe el análisis *in situ* de EGFR mutantes que prevalecen en el glioblastoma multiforme y la dimerización anómala, la activación y la respuesta diferencial a la terapia dirigida anti-EGFR. El documento WO 2004/008099 A2 describe métodos para identificar tumores que responden al tratamiento con anticuerpos anti-ErbB2. El documento WO 2005/079434 A2 describe la modulación de la actividad del heterodímero del factor de crecimiento epidérmico. El documento WO 2010/108127 A1 describe anticuerpos multiespecíficos EGFR/HER3. Cai et al. (Oncogene 2008

ErbB3-p185her2/neu y los complejos de EGFR-p185her2/neu.

**Breve resumen de la invención**

La presente invención proporciona anticuerpos que se unen al EGFR humano. Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para inhibir la señalización mediada por el EGFR y para tratar enfermedades y trastornos provocados por o relacionados con la actividad y/o la señalización del EGFR. Los anticuerpos de la invención también son útiles para inducir la muerte celular en células que expresan niveles altos de EGFR en sus superficies.

Los anticuerpos de la invención pueden ser anticuerpos IgG1 de longitud completa o una porción de unión a antígeno que comprenda una región Fc de IgG1 humana, y pueden modificarse para afectar a la funcionalidad, por ejemplo, para eliminar las funciones efectoras residuales (Reddy et al., 2000, J. Immunol. 164: 1925-1933).

El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la presente invención comprende el par de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/ICVR) de la SEQ ID NO: 130/138. También se describen en el presente documento anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que comprenden un par de secuencias HCVR y LCVR (HCVR/ICVR) seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362 y 370/378.

Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio CDR3 de cadena pesada (HCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, 280, 296, 312, 328, 344, 360 y 376, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio CDR3 de cadena ligera (LCDR3) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, 288, 304, 320, 336, 352, 368 y 384, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia, también se describe en el presente documento.

El anticuerpo o porción de unión a antígeno de un anticuerpo que se describe en el presente documento puede comprender un par de secuencias de aminoácidos HCDR3/ICDR3 seleccionado entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8/16, 24/32, 40/48, 56/64, 72/80, 88/96, 104/112, 120/128, 136/144, 152/160, 168/176, 184/192, 200/208, 216/224, 232/240, 248/256, 264/272, 280/288, 296/304, 312/320, 328/336, 344/352, 360/368 y 376/384.

5 Un anticuerpo o fragmento del mismo que se describe en el presente documento puede comprender además un dominio de cadena pesada CDR1 (HCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, 276, 292, 308, 324, 340, 356 y 372, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio CDR2 de cadena pesada (HCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, 278, 294, 310, 326, 342, 358 y 374, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio de cadena ligera CDR1 (LCDR1) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, 284, 300, 316, 332, 348, 364 y 380, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio CDR2 de cadena ligera (LCDR2) que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, 286, 302, 318, 334, 350, 366 y 382, o una secuencia sustancialmente similar a la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que se describen en el presente documento pueden comprender los dominios HCDR1-HCDR2-HCDR3-LCDR1-LCDR2-LCDR3, respectivamente, que tienen las secuencias de aminoácidos seleccionadas entre el grupo que consiste en: SEQ ID NO: 4-6-8-12-14-16 (por ejemplo, H1M085N); 20-22-24-28-30-32 (por ejemplo, H1M086N); 36-38-40-44-46-48 (por ejemplo, H1M089N); 52-54-56-60-62-64 (por ejemplo, H1M102N); 68-70-72-76-78-80 (por ejemplo, H1M103N); 84-86-88-92-94-96 (por ejemplo, H1M116N); 100-102-104-108-110-112 (por ejemplo, H1H134P); 116-118-120-124-126-128 (por ejemplo, H1H136P); 132-134-136-140-142-144 (por ejemplo, H1H141P); 148-150-152-156-158-160 (por ejemplo, H1H142P); 164-166-168-172-174-176 (por ejemplo, H1H143P); 180-182-184-188-190-192 (por ejemplo, H1H144P); 196-198-200-204-206-208 (por ejemplo, H1H145P); 212-214-216-220-222-224 (por ejemplo, H1H147P); 228-230-232-236-238-240 (por ejemplo, H1H151P); 244-246-248-252-254-256 (por ejemplo, H1H153P); 260-262-264-268-270-272 (por ejemplo, H1H155P); 276-278-280-284-286-288 (por ejemplo, H1H157P); 292-294-296-300-302-304 (por ejemplo, H1H158P); 308-310-312-316-318-320 (por ejemplo, H1H159P); 324-326-328-332-334-336 (por ejemplo, H1H161P); 340-342-344-348-350-352 (por ejemplo, H1H163P); 356-358-360-364-366-368 (por ejemplo, H1H169P); y 372-374-376-380-382-384 (por ejemplo, H1H171P).

En el presente documento se describe un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se une específicamente al EGFR, en donde el anticuerpo o fragmento comprende los dominios CDR de cadena pesada y ligera contenidos dentro de secuencias de región variable de cadena pesada y ligera (HCVR/ICVR) seleccionadas entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, 274/282, 290/298, 306/314, 322/330, 338/346, 354/362 y 370/378. Los métodos y técnicas para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácido de HCVR y LCVR son bien conocidos en la técnica y pueden usarse para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y/o LCVR específicas que se desvelan en el presente documento. Las convenciones de ejemplo que pueden usarse para identificar los límites de las CDR incluyen, por ejemplo, la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucles estructurales y la definición de AbM es un término medio entre las estrategias de Kabat y Chothia. Véase, por ejemplo, Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani et al., J. Mol. Biol. 273: 927-948 (1997); y Martin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 9268-9272 (1989). También hay disponibles bases de datos públicas para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.

En el presente documento se describen moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos anti-EGFR o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. También se describen en el presente documento vectores de expresión recombinantes que transportan los ácidos nucleicos, y células hospedadoras en las que se han introducido dichos vectores, así como métodos de producción de los anticuerpos mediante el cultivo de las células hospedadoras en condiciones que permiten la producción de los anticuerpos y la recuperación de los anticuerpos producidos.

En el presente documento se describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, 177, 193, 209, 225, 241, 257, 273, 289, 305, 321, 337, 353 y 369, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma.

En el presente documento también se describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una LCVR

codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 153, 169, 185, 201, 217, 233, 249, 265, 281, 297, 313, 329, 345, 361 y 377, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma.

5 En el presente documento también se describe un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 151, 167, 183, 199, 215, 231, 247, 263, 279, 295, 311, 327, 343, 359 y 375, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma; y un dominio LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 255, 271, 287, 303, 319, 335, 351, 367 y 383, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma.

15 En el presente documento también se describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende además un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 163, 179, 195, 211, 227, 243, 259, 275, 291, 307, 323, 339, 355 y 371, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 149, 165, 181, 197, 213, 229, 245, 261, 277, 293, 309, 325, 341, 357 y 373, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, 283, 299, 315, 331, 347, 363 y 379, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 237, 253, 269, 285, 301, 317, 333, 349, 365 y 381, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma.

30 En algunos casos que se describen en el presente documento, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende las secuencias de CDR de cadena pesada y ligera codificadas por las secuencias de ácido nucleico de las SEQ ID NO: 1 y 9 (por ejemplo, H1M085N), 17 y 25 (por ejemplo, H1M086N), 33 y 41 (por ejemplo, H1M089N), 49 y 57 (por ejemplo, H1M102N), 65 y 73 (por ejemplo, H1M103N), 81 y 89 (por ejemplo, H1M116N), 97 y 105 (por ejemplo, H1H134P), 113 y 121 (por ejemplo, H1H136P), 129 y 137 (por ejemplo, H1H141P), 145 y 153 (por ejemplo, H1H142P), 161 y 169 (por ejemplo, H1H143P), 177 y 185 (por ejemplo, H1H144P), 193 y 201 (por ejemplo, H1H145P), 209 y 217 (por ejemplo, H1H147P), 225 y 233 (por ejemplo, H1H151P), 241 y 249 (por ejemplo, H1H153P), 257 y 265 (por ejemplo, H1H155P), 273 y 281 (por ejemplo, H1H157P), 289 y 297 (por ejemplo, H1H158P), 305 y 313 (por ejemplo, H1H159P), 321 y 329 (por ejemplo, H1H161P), 337 y 345 (por ejemplo, H1H163P), 353 y 361 (por ejemplo, H1H169P), o 369 y 377 (por ejemplo, H1H171P).

45 La presente invención incluye anticuerpos anti-EGFR que tienen un patrón de glucosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil la modificación para retirar sitios de glucosilación indeseables, o un anticuerpo que carezca de un resto de fucosa presente en la cadena de oligosacárido, por ejemplo, para aumentar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (véase, Shield et al., (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, puede hacerse modificación de la galactosilación para modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

50 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo humano recombinante o fragmento del mismo de la invención que se une específicamente al EGFR y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto relacionado, la invención presenta una composición que es una combinación de un anticuerpo anti-EGFR de la invención y un segundo agente terapéutico para su uso en un método de inhibición o atenuación del crecimiento tumoral en un sujeto. El segundo agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a HER2, ErbB3, ErbB4, cMet, IGF1R, Ang2, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , o un antagonista de VEGF. Los agentes de ejemplo que pueden combinarse ventajosamente con un anticuerpo anti-EGFR incluyen, sin limitación, otros agentes que inhiben la actividad de EGFR (incluyendo otros anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos, inhibidores peptídicos, antagonistas de molécula pequeña, etc.) y/o agentes que no se unen directamente al EGFR pero, a pesar de ello, interfieren con, bloquean o atenúan la señalización mediada por el EGFR.

60 En otro aspecto más, la invención proporciona la composición farmacéutica de la invención para su uso en un método de inhibición del crecimiento tumoral. En el presente documento también se describen métodos para inhibir la actividad de EGFR usando un anticuerpo anti-EGFR o porción de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención, en donde los métodos terapéuticos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención. El trastorno tratado es cualquier enfermedad o afección que se mejore, mitigue, inhiba o prevenga mediante la supresión, inhibición o reducción de la actividad de EGFR. Los anticuerpos anti-EGFR o fragmentos de anticuerpos de la

invención pueden actuar bloqueando la interacción entre el EGFR y un compañero de unión al EGFR (por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico [EGF], el factor de crecimiento transformante alfa [TGF- $\alpha$ ], etc.) o inhibiendo de otro modo la actividad de señalización del EGFR.

5 Otras realizaciones resultarán evidentes tras la revisión de la descripción detallada adjunta.

### Descripción detallada

10 Antes de describir la presente invención, debe entenderse que la presente invención no se limita a métodos ni condiciones experimentales particulares descritos, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares y no se pretende que sea limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

15 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se usa en referencia a un valor numérico indicado particular, significa que el valor puede variar con respecto al valor indicado en no más de un 1 %. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, la expresión "aproximadamente 100" incluye 99 y 101 y  
20 todos los valores intermedios (por ejemplo, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, etc.).

Aunque puede usarse cualquier método y material similar o equivalente a los que se describen en el presente documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen los métodos y materiales preferidos.

25

### Definiciones

30 Las expresiones "EGFR" y "fragmento de EGFR", como se usan en el presente documento, se refieren a la proteína EGFR humana o a un fragmento de la misma, a menos que se especifique que procede de una especie no humana (por ejemplo, "EGFR de ratón", "fragmento de EGFR de ratón", "EGFR de mono", "fragmento de EGFR de mono", etc.). El dominio extracelular del EGFR humano tiene la secuencia de aminoácidos que se muestra en, por ejemplo, los aminoácidos 25 a 645 de la SEQ ID NO: 385.

35 Como se usa en el presente documento, "un anticuerpo que se une al EGFR" o un "anticuerpo anti-EGFR" incluye anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se unen a un fragmento soluble de una proteína EGFR (por ejemplo, una porción del dominio extracelular del EGFR) y/o al EGFR expresado sobre la superficie celular. La expresión "EGFR expresado sobre la superficie celular" significa una proteína EGFR o una porción de la misma que se expresan sobre la superficie de una célula *in vitro* o *in vivo*, de manera que al menos una porción de la proteína EGFR (por ejemplo, los aminoácidos 25 a 645 de la SEQ ID NO: 385) queda expuesta en el lado extracelular de la  
40 membrana celular y accesible a una porción de unión a antígeno de un anticuerpo. Las moléculas solubles de EGFR incluyen, por ejemplo, construcciones de EGFR monomérico y dimérico como se describen en el Ejemplo 3 en el presente documento (es decir, "EGFR.mmh", SEQ ID NO: 386 y "EGFR.mFc", SEQ ID NO: 387, respectivamente) o construcciones sustancialmente similares a las mismas.

45 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, significa cualquier molécula o complejo molecular de unión a antígeno que comprende al menos una región determinante de complementariedad (CDR) que se une específicamente a o interactúa con un antígeno particular (por ejemplo, EGFR). El término "anticuerpo" incluye moléculas de inmunoglobulina que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro, así como multímeros de las mismas (por ejemplo, IgM).  
50 Cada cadena pesada comprende una región variable de cadena pesada (abreviada en el presente documento como HCVR o  $V_H$ ) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada comprende tres dominios,  $C_{H1}$ ,  $C_{H2}$  y  $C_{H3}$ . Cada cadena ligera comprende una región variable de cadena ligera (abreviada en el presente documento como LCVR o  $V_L$ ) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera comprende un dominio ( $C_{L1}$ ). Las regiones  $V_H$  y  $V_L$  pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco conservadas (FR). Cada  $V_H$  y  $V_L$  está compuesta por tres CDR y cuatro  
55 FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las FR de un anticuerpo anti-EGFR (o la porción de unión a antígeno del mismo) que se describen en el presente documento pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden modificarse  
60 natural o artificialmente. Una secuencia consenso de aminoácidos puede definirse basándose en un análisis paralelo de dos o más CDR.

65 El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de unión a antígeno de moléculas de anticuerpo completas. Las expresiones "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo, y similares, como se usan en el presente documento, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se

5 une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Pueden obtenerse fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo, por ejemplo, a partir de moléculas de anticuerpo completas, usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión de ADN que codifica dominios variables, y opcionalmente constantes, de anticuerpo. Dicho ADN se conoce y/o se puede adquirir fácilmente de, por ejemplo, fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, por ejemplo, fagotecas de anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o suprimir aminoácidos, etc.

10 Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos F(ab')<sub>2</sub>; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv monocatenarias (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas modificadas por ingeniería genética, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de dominio único, anticuerpos de dominio suprimido, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón, también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en el presente documento.

25 Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR que está adyacente a o en fase con una o más secuencias marco. En fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V<sub>H</sub> asociado a un dominio V<sub>L</sub>, los dominios V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> pueden situarse uno con respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimerica y contener los dímeros V<sub>H</sub>-V<sub>H</sub>, V<sub>H</sub>-V<sub>L</sub> o V<sub>L</sub>-V<sub>L</sub>. Como alternativa, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> monomérico.

30 Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente a al menos un dominio constante. Las configuraciones de ejemplo no limitantes de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo del presente documento incluyen: (i) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1; (ii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2; (iii) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>3; (iv) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2; (v) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (vi) V<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (vii) V<sub>H</sub>-C<sub>L</sub>; (viii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1; (ix) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2; (x) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>3; (xi) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2; (xii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>1-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; (xiii) V<sub>L</sub>-C<sub>H</sub>2-C<sub>H</sub>3; y (xiv) V<sub>L</sub>-C<sub>L</sub>. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones de ejemplo enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos mediante una región bisagra o enlazadora completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos que dan como resultado una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Por otra parte, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que se describe en el presente documento puede comprender un homodímero o heterodímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V<sub>H</sub> o V<sub>L</sub> monoméricos (por ejemplo, mediante uno o más enlaces disulfuro).

45 Como ocurre con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión a antígeno pueden ser mono-específicos o multiespecíficos (por ejemplo, biespecíficos). Un fragmento de unión a antígeno multiespecífico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable puede unirse específicamente con un antígeno distinto o con un epítipo diferente en el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multiespecífico, incluyendo los formatos de anticuerpo biespecífico de ejemplo que se desvelan en el presente documento, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente invención usando técnicas rutinarias disponibles en la técnica.

55 Los anticuerpos de la presente invención pueden actuar mediante citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). "Citotoxicidad dependiente del complemento" (CDC) se refiere a lisis de células que expresan antígeno por un anticuerpo de la invención en presencia del complemento. "Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" (ADCC) se refiere a una reacción mediada por células en donde las células citotóxicas no específicas que expresan receptores Fc (FcR) (por ejemplo, Linfocitos citolíticos naturales (NK), neutrófilos y macrófagos) reconocen el anticuerpo unido en una célula diana y de ese modo da lugar a la lisis de la célula diana. La CDC y la ADCC pueden medirse usando ensayos que son bien conocidos y están disponibles en la técnica. (Véanse, por ejemplo, los documentos US 5.500.362 y 5.821.337 y Clynes et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 95: 652-656). La región constante de un anticuerpo es importante en la capacidad de un anticuerpo de fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. De esta manera, el isotipo de un anticuerpo puede seleccionarse basándose en si se desea que el anticuerpo medie la citotoxicidad.

65 La expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los

anticuerpos humanos que se describen en el presente documento pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria o específicas de sitio *in vitro* o por mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en el presente documento, no pretende incluir anticuerpos en donde las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como de un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas.

La expresión "anticuerpo humano recombinante", como se usa en el presente documento, pretende incluir todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante introducido por transfección en una célula hospedadora (que se describe en más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de una biblioteca de anticuerpos humanos combinatorios y recombinante (que se describe con más detalle posteriormente), anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véase, por ejemplo, Taylor et al. (1992) Nucl. Acids Res. 20: 6287-6295) o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implique el corte y empalme de secuencias génicas de inmunoglobulina humana en otras secuencias de ADN. Dichos anticuerpos humanos recombinantes tienen regiones variables y constantes procedentes de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. En determinados casos, sin embargo, dichos anticuerpos humanos recombinantes se someten a mutagénesis *in vitro* (o, cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*) y, por tanto, las secuencias de aminoácidos de las regiones V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, aunque proceden de, y están relacionadas con, secuencias de V<sub>H</sub> y V<sub>L</sub> de línea germinal humana, no pueden existir de forma natural dentro del repertorio de la línea germinal de anticuerpos humanos *in vivo*.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que se asocian a la heterogeneidad de bisagra. En una forma, una molécula de inmunoglobulina comprende una construcción de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en la que los dímeros se mantienen juntos mediante un enlace disulfuro intercatenario de la cadena pesada. En una segunda forma, los dímeros no están unidos mediante enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de aproximadamente 75-80 kDa compuesta por una cadena ligera y pesada acopladas covalentemente (semianticuerpo). Estas formas han sido extremadamente difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

La frecuencia de aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intacta se debe, pero sin limitación, a diferencias estructurales asociadas al isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un único aminoácido en la región bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) hasta los niveles normalmente observados usando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención incluye anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la región bisagra, C<sub>H</sub>2 o C<sub>H</sub>3, que pueden ser deseables, por ejemplo, en la producción, para mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Un "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, significa un anticuerpo que se ha identificado y separado y/o recuperado de al menos un componente de su entorno natural. Por ejemplo, un anticuerpo que se ha separado o retirado de al menos un componente de un organismo, o de un tejido o célula en donde existe de forma natural o se produce de forma natural el anticuerpo, es un "anticuerpo aislado" para los fines de la presente invención. Un anticuerpo aislado también incluye un anticuerpo *in situ* dentro de una célula recombinante. Los anticuerpos aislados son anticuerpos que se han sometido a al menos una etapa de purificación o aislamiento. De acuerdo con determinadas realizaciones, un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o agentes químicos.

Un anticuerpo "neutralizante" o "bloqueante", como se usa en el presente documento, pretende hacer referencia a un anticuerpo cuya unión al EGFR: (i) interfiere con la interacción entre el EGFR o un fragmento de EGFR y un ligando del EGFR (por ejemplo, EGF, TGF- $\alpha$ , etc.) y/o (ii) da como resultado la inhibición de al menos una función biológica del EGFR. La inhibición provocada por un anticuerpo neutralizador o bloqueante del EGFR no tiene por qué ser completa siempre que sea detectable usando un ensayo apropiado. En el presente documento se describen ensayos de ejemplo para detectar la inhibición del EGFR.

Los anticuerpos anti-EGFR que se desvelan en el presente documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o supresiones de aminoácidos en las regiones marco conservadas y/o CDR de los dominios variables de cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes de las que derivan los anticuerpos. Dichas mutaciones pueden determinarse fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos que se desvelan en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles en, por ejemplo, bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. La presente divulgación incluye anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, que se obtienen a partir de cualquiera de las secuencias de aminoácidos que se desvelan en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco conservadas y/o CDR están mutados en el resto o restos correspondientes de la secuencia de la línea germinal de la que deriva el anticuerpo, o en el resto o restos correspondientes de otra secuencia de la línea germinal humana, o en una sustitución de aminoácidos conservadora del resto o restos de la línea germinal correspondientes

(dichos cambios de secuencia se denominan en el presente documento colectivamente "mutaciones de la línea germinal"). Un experto habitual en la materia, partiendo de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera que se desvelan en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden una o más mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En determinados casos, todos los restos de la región marco conservada y/o CDR dentro de los dominios V<sub>H</sub> y/o V<sub>L</sub> mutan de vuelta a los restos encontrados en la secuencia de la línea germinal humana de la que se obtuvo el anticuerpo. En otros casos, únicamente determinados restos mutan de vuelta a la secuencia de la línea germinal original, por ejemplo, únicamente los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o únicamente los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otros casos, uno o más de entre el resto o los restos de la región marco conservada y/o de la CDR están mutados al resto o los restos correspondientes de una secuencia de la línea germinal diferente (es decir, una secuencia de la línea germinal diferente que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la que derivó originariamente el anticuerpo). Además, los anticuerpos de la presente divulgación pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones marco conservadas y/o CDR, por ejemplo, en donde determinados restos individuales están mutados al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que otros restos determinados que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o están mutados al resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden someterse a ensayo fácilmente con respecto a una o más propiedades deseadas tales como, especificidad de unión mejorada, mayor afinidad de unión, propiedades biológicas antagonista o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), menor inmunogenicidad, etc. Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno obtenidos de esta manera general están incluidos en la presente divulgación.

La presente divulgación también incluye anticuerpos anti-EGFR que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR que se desvelan en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservadoras. Por ejemplo, la presente divulgación incluye anticuerpos anti-EGFR que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR con, por ejemplo, 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc., sustituciones conservadoras de aminoácidos con respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR y/o CDR que se desvelan en el presente documento.

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátipo. Un único antígeno puede tener más de un epítipo. De esta manera, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas en un antígeno o puede tener diferentes efectos biológicos. Los epítipos pueden ser conformacionales o lineales. Un epítipo conformacional se produce por yuxtaposición espacial de aminoácidos de diferentes segmentos de la cadena de polipéptido lineal. Un epítipo lineal es uno producido por restos de aminoácidos adyacentes en una cadena polipeptídica. En determinadas circunstancias, un epítipo puede incluir restos de sacáridos, grupos fosforilo o grupos sulfonilo en el antígeno.

La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando hace referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinean de forma óptima con inserciones o supresiones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente un 95 % y, más preferentemente, al menos aproximadamente un 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de las bases nucleotídicas, medida mediante cualquier algoritmo bien conocido de identidad de secuencias, tal como FASTA, BLAST o Gap, como se analiza a continuación. Una molécula de ácido nucleico que tiene identidad sustancial con una molécula de ácido nucleico de referencia puede, en determinados casos, codificar un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos o una sustancialmente similar al polipéptido codificado por la molécula de ácido nucleico de referencia.

Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean de forma óptima, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando ponderaciones de hueco predeterminadas, comparten al menos un 95 % de identidad de secuencia, incluso más preferentemente al menos un 98 % o 99 % de identidad de secuencia. Preferentemente, las posiciones de los restos que no son idénticas difieren por sustituciones de aminoácidos conservadoras. Una "sustitución de aminoácido conservadora" es una en donde un resto de aminoácido está sustituido por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobia). En general, una sustitución de aminoácidos conservadora no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en donde dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, el porcentaje de identidad de secuencia o grado de similitud puede ajustarse al alza para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución. Los medios para hacer este ajuste son bien conocidos para los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen (1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; (2) cadenas laterales de hidroxilo-alifáticas: serina y treonina; (3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; (4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; (5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; (6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y (7) cadenas laterales que contienen azufre que son cisteína y metionina. Son grupos de sustitución de aminoácidos conservadora preferidos: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y

asparagina-glutamina. Como alternativa, un remplazo conservador es cualquier cambio que tiene un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 desvelada en Gonnet et al. (1992) Science 256: 1443-1445. Un remplazo "moderadamente conservador" es cualquier cambio que tiene un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

5 La similitud de secuencia para polipéptidos, que también se denomina identidad de secuencia, se mide normalmente usando un programa informático de análisis de secuencias. El programa informático de análisis de proteínas empareja secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, supresiones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservadoras. Por ejemplo, el programa informático GCG  
10 contiene programas tales como Gap y Bestfit que pueden usarse con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos muy relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse usando FASTA usando parámetros por defecto o recomendados, un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y  
15 FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2000) citado anteriormente). Otro algoritmo preferente al comparar una secuencia de la divulgación con una base de datos que contiene una gran cantidad de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véase, por ejemplo, Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410 y Altschul et al. (1997) Nucleic Acids  
20 Res. 25: 3389-402.

#### Características biológicas de los anticuerpos

25 La presente invención incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que unen moléculas de EGFR monomérico o dimérico con alta afinidad. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos que se unen al EGFR dimérico con una  $K_D$  inferior a aproximadamente 20 pM medida por resonancia de plasmón superficial, por ejemplo, usando el formato de ensayo como se define en el Ejemplo 3 del presente documento. En determinadas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la presente invención se unen al EGFR dimérico con una  $K_D$  inferior a aproximadamente 15 pM,  
30 inferior a aproximadamente 10 pM, inferior a aproximadamente 8 pM, inferior a aproximadamente 6 pM, inferior a aproximadamente 4 pM, inferior a aproximadamente 2 pM o inferior a aproximadamente 1 pM, medida mediante resonancia de plasmón superficial, por ejemplo, usando el formato de ensayo como se define en el Ejemplo 3 del presente documento. La presente invención también incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen al EGFR dimérico con una  $t_{50}$  superior a aproximadamente 200 minutos medida mediante  
35 resonancia de plasmón superficial, por ejemplo, usando el formato de ensayo como se define en el Ejemplo 3 del presente documento. En determinadas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la presente invención se unen al EGFR dimérico con una  $t_{50}$  superior a aproximadamente 210 minutos, superior a aproximadamente 220 minutos, superior a aproximadamente 250 minutos, superior a aproximadamente 260 minutos, superior a aproximadamente 280 minutos, superior a aproximadamente 300 minutos, superior a aproximadamente  
40 320 minutos, superior a aproximadamente 340 minutos, superior a aproximadamente 360 minutos, superior a aproximadamente 380 minutos, superior a aproximadamente 400 minutos, superior a aproximadamente 450 minutos, superior a aproximadamente 500 minutos, superior a aproximadamente 550 minutos, superior a aproximadamente 600 minutos, superior a aproximadamente 650 minutos, superior a aproximadamente 800 minutos, superior a aproximadamente 1000 minutos o más, medida mediante resonancia de plasmón superficial, por ejemplo, usando el  
45 formato de ensayo como se define en el Ejemplo 3 del presente documento.

La presente invención también incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inhiben el crecimiento de células tumorales que expresan EGFR. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inhiben el crecimiento de células tumorales que expresan niveles altos de EGFR sobre su superficie (por ejemplo, células de carcinoma epidermoide A431), con una  $CI_{50}$  (es decir, la concentración que da como resultado una inhibición máxima de crecimiento del 50 %) inferior a aproximadamente 200 pM. Los valores de  $CI_{50}$  pueden determinarse usando el ensayo de inhibición del crecimiento celular ejemplificado en el Ejemplo 4 del presente documento o un ensayo sustancialmente similar. De acuerdo con determinadas realizaciones de la presente invención, los anticuerpos anti-EGFR o fragmentos de unión  
50 a antígeno de los mismos son capaces de inhibir el crecimiento de células A431 *in vitro* con una  $CI_{50}$  inferior a aproximadamente 180 pM, inferior a aproximadamente 160 pM, inferior a aproximadamente 140 pM, inferior a aproximadamente 120 pM, inferior a aproximadamente 100 pM, inferior a aproximadamente 80 pM, inferior a aproximadamente 60 pM, inferior a aproximadamente 40 pM, inferior a aproximadamente 20 pM, inferior a aproximadamente 10 pM, inferior a aproximadamente 5 pM o inferior a aproximadamente 2 pM, determinada usando el ensayo de inhibición del crecimiento celular ejemplificado en el Ejemplo 4 del presente documento o un ensayo sustancialmente similar.  
60

La presente invención también incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inducen la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) de células que expresan EGFR. Se conocen en la técnica ensayos para medir la ADCC. En el Ejemplo 5 del presente documento se ilustra un formato de ensayo de ejemplo, en el que se añaden anticuerpos anti-EGFR a una mezcla celular de células mononucleares de  
65

sangre periférica (CMSP) y células de carcinoma epidermoide A431 (es decir, células que expresan niveles altos de EGFR). El alcance de la destrucción celular se evalúa con respecto a la señal máxima de lisis celular observada en condiciones en las que se lisaron células sin tratar mediante adición de digitonina; la extensión de la ADCC puede expresarse, por tanto, en términos del porcentaje máximo de destrucción celular. La presente invención incluye anticuerpos anti-EGFR que producen un porcentaje máximo de destrucción celular superior al 25 %, cuando se sometieron a ensayo en el formato de ensayo de ADCC del Ejemplo 5 o un ensayo sustancialmente similar. En determinadas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la presente invención inducen ADCC con un porcentaje máximo de destrucción celular de aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 % o más, medido en el formato de ensayo de ADCC del Ejemplo 5 o un ensayo sustancialmente similar.

La presente invención también incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inhiben el crecimiento tumoral *in vitro* o *in vivo*. En determinadas circunstancias, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de la presente invención provocan regresión o encogimiento tumoral. La presente invención incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inhiben el crecimiento de xenoinjertos de tumores humanos en ratones inmunocomprometidos. Por ejemplo, como se ilustra en el Ejemplo 6 del presente documento, el anticuerpo anti-EGFR de ejemplo H1H141P inhibió significativamente el crecimiento de células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (por ejemplo, células tumorales FaDu), células tumorales pancreáticas (BxPC3) y células tumorales de pulmón (Calu3 y NCI-H358), en modelos de xenoinjertos de ratón. La invención incluye anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inhiben el crecimiento de células tumorales en ratones portadores de tumores en más de aproximadamente el 50 % (por ejemplo, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 %, aproximadamente el 75 %, aproximadamente el 80 %, aproximadamente el 85 %, aproximadamente el 90 %, aproximadamente el 95 % o más) en comparación con ratones portadores de tumores tratados con hFc de control.

La presente invención también incluye anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que inducen la internalización del EGFR expresado en la superficie celular.

### 30 Cartografiado de epítomos y tecnologías relacionadas

La presente invención incluye anticuerpos anti-EGFR que interactúan con uno o más aminoácidos que se encuentran dentro del dominio extracelular del EGFR humano (por ejemplo, dentro del dominio extracelular I, II, III y/o IV). El epítomo al que se unen los anticuerpos puede consistir en una sola secuencia contigua de 3 o más (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más) aminoácidos ubicados dentro del dominio extracelular del EGFR. Como alternativa, el epítomo puede consistir en una pluralidad de aminoácidos no contiguos (o secuencias de aminoácidos) ubicados dentro del dominio extracelular del EGFR.

Pueden usarse diversas técnicas conocidas para los expertos en la materia para determinar si un anticuerpo "interactúa con uno o más aminoácidos" dentro de un polipéptido o proteína. Las técnicas de ejemplo incluyen, por ejemplo, ensayo de bloqueo cruzado de rutina tal como el descrito en Antibodies, Harlow y Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY), análisis mutacional de rastreo con alanina, análisis de transferencias de péptidos (Reineke, 2004, Methods Mol Biol 248: 443-463) y análisis de escisión de péptidos. Además, pueden emplearse métodos tales como escisión de epítomos, extracción de epítomos y modificación química de antígenos (Tomer, 2000, Protein Science 9: 487-496). Otro método que puede usarse para identificar los aminoácidos dentro de un polipéptido con el que interactúa un anticuerpo es el intercambio de hidrógeno/deuterio detectado por espectrometría de masas. En términos generales, el método de intercambio hidrógeno/deuterio implica el marcaje con deuterio de la proteína de interés, seguido de la unión del anticuerpo a la proteína marcada con deuterio. A continuación, el complejo de proteína/anticuerpo se transfiere a agua para permitir que tenga lugar el intercambio de hidrógeno-deuterio en todos los restos excepto los restos protegidos por el anticuerpo (que permanecen marcados con deuterio). Después de la disociación del anticuerpo, la proteína diana se somete a escisión por proteasa y análisis de espectrometría de masas, revelando de esta manera los restos marcados con deuterio que corresponden a los aminoácidos específicos con los que interactúa el anticuerpo. Véase, por ejemplo, Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267(2): 252-259; Engen y Smith (2001) Anal. Chem. 73: 256A-265A.

En el presente documento se describen anticuerpos anti-EGFR que se unen al mismo epítomo que cualquiera de los anticuerpos de ejemplo específicos que se describen en el presente documento (por ejemplo, H1M085N, H1M086N, H1M089N, H1M102N, H1M103N, H1M116N, H1H134P, H1H136P, H1H141P, H1H142P, H1H143P, H1H144P, H1H145P, H1H147P, H1H151P, H1H153P, H1H155P, H1H157P, H1H158P, H1H159P, H1H161P, H1H163P, H1H169P, H1H171P, etc.). En el presente documento también se describen anticuerpos anti-EGFR que compiten por la unión al EGFR con cualquiera de los anticuerpos específicos de ejemplo que se describen en el presente documento (por ejemplo, H1M085N, H1M086N, H1M089N, H1M102N, H1M103N, H1M116N, H1H134P, H1H136P, H1H141P, H1H142P, H1H143P, H1H144P, H1H145P, H1H147P, H1H151P, H1H153P, H1H155P, H1H157P, H1H158P, H1H159P, H1H161P, H1H163P, H1H169P, H1H171P, etc.).

Puede determinarse fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítomo que, o compite por la unión con, un anticuerpo

anti-EGFR de referencia usando métodos de rutina conocidos en la técnica. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de ensayo se une al mismo epítipo que un anticuerpo anti-EGFR de referencia, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una proteína EGFR (por ejemplo, una porción soluble del dominio extracelular de EGFR o de EGFR expresado sobre la superficie celular). A continuación, se evalúa la capacidad de un anticuerpo de ensayo para unirse a la molécula de EGFR. Si el anticuerpo de ensayo es capaz de unirse al EGFR después de la unión por saturación con el anticuerpo anti-EGFR de referencia, puede concluirse que el anticuerpo de ensayo se une a un epítipo diferente del anticuerpo anti-EGFR de referencia. Por otro lado, si el anticuerpo de ensayo no puede unirse a la molécula de EGFR después de la unión por saturación con el anticuerpo anti-EGFR de referencia, entonces el anticuerpo de ensayo puede unirse al mismo epítipo que el epítipo al que se une el anticuerpo anti-EGFR de referencia. Entonces puede realizarse experimentación de rutina adicional (por ejemplo, mutación de péptidos y análisis de unión) para confirmar si la ausencia observada de unión del anticuerpo de ensayo se debe, de hecho, a la unión al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia o si el bloqueo estérico (u otro fenómeno) es responsable de la ausencia de la unión observada. Los experimentos de este tipo pueden realizarse usando ELISA, RIA, Biacore, citometría de flujo o cualquier otro ensayo cuantitativo o cualitativo de unión de anticuerpos disponible en la técnica.

En algunos casos, dos anticuerpos se unen al mismo epítipo (o a epítopos solapantes) si, por ejemplo, un exceso en un factor de 1, 5, 10, 20 o 100 de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos un 50 %, pero preferentemente en un 75 %, 90 % o incluso un 99 %, medida en un ensayo de unión competitiva (véase, por ejemplo, Junghans et al., Cancer Res. 1990: 50: 1495-1502). Como alternativa, se considera que dos anticuerpos se unen al mismo epítipo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácido en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Se considera que dos anticuerpos tienen "epítopos solapantes" si únicamente un subconjunto de las mutaciones de aminoácido que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

Para determinar si un anticuerpo compite por la unión con un anticuerpo anti-EGFR de referencia, se realiza la metodología de unión descrita anteriormente en dos orientaciones: En una primera orientación, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una proteína EGFR (por ejemplo, una porción soluble del dominio extracelular de EGFR o de EGFR expresado sobre la superficie celular) en condiciones de saturación, seguido de la evaluación de la unión del anticuerpo de ensayo a la molécula de EGFR. En una segunda orientación, se permite que el anticuerpo de ensayo se una a una molécula de EGFR en condiciones de saturación seguido de la evaluación de la unión del anticuerpo de referencia a la molécula de EGFR. Si, en ambas orientaciones, solo el primer anticuerpo (de saturación) es capaz de unirse a la molécula de EGFR, entonces se concluye que el anticuerpo de ensayo y el anticuerpo de referencia compiten por la unión al EGFR. Como apreciará un experto en la materia, es posible que un anticuerpo que compite por la unión con un anticuerpo de referencia no se una necesariamente al mismo epítipo que el anticuerpo de referencia, sino que puede bloquear estéricamente la unión del anticuerpo de referencia mediante la unión a un epítipo solapante o adyacente.

### Preparación de anticuerpos humanos

Los métodos para generar anticuerpos monoclonales, incluyendo anticuerpos monoclonales completamente humanos son conocidos en la técnica. Cualquiera de dichos métodos conocidos puede usarse en el contexto de la presente invención para preparar anticuerpos humanos que se unan específicamente a EGFR humano.

Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, inicialmente se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad contra EGFR que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como en la siguiente sección experimental, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan para las características deseables, entre las que se incluyen la afinidad, selectividad, epítipo, etc. Las regiones constantes de ratón se remplazan con una región constante humana de IgG1 para generar el anticuerpo totalmente humano de la invención. Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad de diana residen en la región variable.

### Bioequivalentes

Los anticuerpos anti-EGFR y fragmentos de anticuerpos de la presente divulgación abarcan proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían de las de los anticuerpos descritos, pero que conservan la capacidad de unirse a EGFR humano. Dichos anticuerpos variantes y fragmentos de anticuerpo comprenden una o más adiciones, supresiones o sustituciones de aminoácidos cuando se comparan con la secuencia precursora, pero muestran actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los anticuerpos descritos. Análogamente, las secuencias de ADN que codifican el anticuerpo anti-EGFR de la presente divulgación abarcan secuencias que comprenden una o más adiciones, supresiones o sustituciones de nucleótidos en comparación con la secuencia desvelada, pero que codifican un anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo de la divulgación. Anteriormente se han analizado ejemplos de dichas secuencias variantes de aminoácido y ADN.

Dos proteínas de unión a antígeno, o anticuerpos, se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y grado de absorción no muestran una diferencia

significativa cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, en una sola dosis o en múltiples dosis. Algunos anticuerpos se considerarán equivalentes o alternativas farmacéuticas si son equivalentes en el grado de su absorción pero no en su velocidad de absorción y aún pueden considerarse bioequivalentes porque dichas diferencias en la velocidad de absorción son intencionadas y se reflejan en el marcaje, no son esenciales para obtener las concentraciones eficaces del fármaco en el organismo en, por ejemplo, el uso crónico, y se consideran médicamente insignificantes para el producto farmacológico particular estudiado.

En una realización, dos proteínas de unión a antígeno son bioequivalentes si no hay diferencias clínicamente importantes en su seguridad, pureza y potencia.

En una realización, dos proteínas de unión a antígeno son bioequivalentes si un paciente puede cambiarse una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin un aumento esperado en el riesgo de efectos adversos, incluyendo un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o eficacia disminuida, en comparación con la terapia continuada sin dicho cambio.

En una realización, dos proteínas de unión a antígeno son bioequivalentes si ambas actúan por un mecanismo o mecanismos comunes de acción para la afección o afecciones de uso, en la medida en que dichos mecanismos sean conocidos.

La bioequivalencia puede demostrarse por métodos *in vivo* e *in vitro*. Las medidas de bioequivalencia incluyen, por ejemplo, (a) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos, en donde se mide la concentración del anticuerpo o sus metabolitos en sangre, plasma, suero u otro líquido biológico como una función del tiempo; (b) un ensayo *in vitro* que se ha correlacionado con y es razonablemente predictivo de datos de biodisponibilidad *in vivo* en seres humanos; (c) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos en donde se mide el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o su diana) como una función del tiempo; y (d) en un ensayo clínico bien controlado que establece la seguridad, eficacia o biodisponibilidad o bioequivalencia de un anticuerpo.

Pueden construirse variantes bioequivalentes de anticuerpos anti-EGFR que se describen en el presente documento, por ejemplo, generando diversas sustituciones de restos o secuencias o suprimiendo restos terminales o internos o secuencias no necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, pueden suprimirse restos de cisteína no esenciales para la actividad biológica, o remplazarse con otros aminoácidos, para evitar la formación de puentes disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos tras la renaturalización. En otros contextos, los anticuerpos bioequivalentes pueden incluir variantes de anticuerpo anti-EGFR que comprenden cambios de aminoácido que modifican las características de glucosilación de los anticuerpos, por ejemplo, mutaciones que eliminan o suprimen la glucosilación.

#### **Selectividad de especie y reactividad cruzada de especie**

En algunos casos, los anticuerpos anti-EGFR se unen al EGFR humano pero no al EGFR de otras especies. La presente divulgación también incluye anticuerpos anti-EGFR que se unen al EGFR humano y al EGFR de una o más especies no humanas. Por ejemplo, los anticuerpos anti-EGFR pueden unirse al EGFR humano y pueden unirse o no, según sea el caso, a uno o más de entre EGFR de ratón, rata, cobaya, hámster, jerbo, cerdo, gato, perro, conejo, cabra, ovejas, vaca, caballo, camello, macaco cangrejero, tití, macaco de la India o chimpancé.

#### **Inmunconjugados**

La invención abarca anticuerpos monoclonales anti-EGFR conjugados con un resto terapéutico ("inmunconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterápico, un inmunodepresor o un radioisótopo. Los agentes citotóxicos incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. En la técnica se conocen ejemplos de agentes citotóxicos y agentes quimioterápicos adecuados para formar inmunconjugados, (véase, por ejemplo, el documento WO 05/103081).

#### **Anticuerpos multiespecíficos**

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, por ejemplo, Tutt et al., 1991, J. Immunol. 147: 60-69; Kufer et al., 2004, Trends Biotechnol. 22: 238-244. Los anticuerpos anti-EGFR de la presente invención pueden unirse a o coexpresarse con otra molécula funcional, por ejemplo, otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse de forma funcional (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más entidades moleculares diferentes, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos biespecíficos en donde un brazo de una inmunoglobulina es específico para el EGFR humano o un fragmento del mismo, y el otro brazo de la inmunoglobulina es específico para una segunda diana terapéutica o está conjugado con un resto terapéutico.

Un formato de anticuerpo biespecífico de ejemplo que puede usarse en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio C<sub>H</sub>3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C<sub>H</sub>3 de Ig, en donde el primer y el segundo dominio C<sub>H</sub>3 de Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido, y en donde al menos una diferencia de aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio C<sub>H</sub>3 de Ig está unido a proteína A y el segundo dominio C<sub>H</sub>3 de Ig contiene una mutación que reduce o anula la unión a proteína A tal como una modificación H95R (por numeración de exones IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C<sub>H</sub>3 puede comprender además una modificación Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Otras modificaciones adicionales que pueden encontrarse dentro del segundo C<sub>H</sub>3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Dentro del alcance de la presente invención se contemplan variaciones en el formato de anticuerpo biespecífico descrito anteriormente.

## 15 **Formulación terapéutica y administración**

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los anticuerpos anti-EGFR o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que proporcionan una transferencia, una entrega, una tolerancia y similares mejoradas. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), Life Technologies, Carlsbad, CA), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y agua en aceite, emulsiones de Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell et al., "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52: 238-311.

La dosis de anticuerpo administrada a un paciente puede variar dependiendo de la edad y las dimensiones del paciente, la enfermedad diana, afecciones, la vía de administración y similares. La dosis preferida se calcula normalmente de acuerdo con el peso corporal o el área superficial del cuerpo. Cuando un anticuerpo de la presente invención se usa para tratar una afección o enfermedad asociada con la actividad de EGFR en un paciente adulto, puede ser ventajoso administrar por vía intravenosa el anticuerpo de la presente invención, normalmente en una única dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 7, de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento. Las dosificaciones eficaces y posologías para administrar anticuerpos anti-EGFR pueden determinarse empíricamente; por ejemplo, puede controlarse el progreso del paciente por evaluación periódica, y ajustarse la dosis en consecuencia. Por otra parte, pueden realizarse aumentos de escala de las dosificaciones entre especies usando métodos bien conocidos en la técnica (por ejemplo, Mordenti et al., 1991, Pharmaceut. Res. 8: 1351).

Se conocen diversos sistemas de entrega y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu et al., 1987, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero sin limitación, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y otras vías. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local.

Una composición farmacéutica de la presente invención puede suministrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Además, con respecto a la entrega subcutánea, un dispositivo inyector de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la entrega de una composición farmacéutica de la presente invención. Dicho dispositivo inyector de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo inyector de pluma reutilizable usa en general un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y que el cartucho está vacío, el cartucho vacío puede desecharse fácilmente y remplazarse con un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo inyector de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo inyector de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. Más bien, el dispositivo inyector de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica mantenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, el dispositivo completo se desecha.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y autoinyector reutilizables tienen aplicaciones en la entrega subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf,

Suiza), pluma HUMALOG MIX 75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar solo algunos. Los ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la entrega subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), el FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y el KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), el EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park IL), por nombrar solo algunos.

En determinadas situaciones, la composición farmacéutica puede entregarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, citado anteriormente; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 201). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos; véase, "Medical Applications of Controlled Release", Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Ratón, Florida. En otra realización más, puede ubicarse un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana de la composición, siendo necesaria, por tanto, solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, 1984, en "Medical Applications of Controlled Release", citado anteriormente, vol. 2, pág. 115-138). Se analizan otros sistemas de liberación controlada en la revisión de Langer, 1990, Science 249: 1527-1533.

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para la vía intravenosa, subcutánea, inyecciones intracutáneas e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, por ejemplo, disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso utilizado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros coadyuvantes, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso, se emplean, por ejemplo, aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de este modo se carga preferentemente en una ampolla apropiada.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para su uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas farmacéuticas en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los principios activos. Dichas formas farmacéuticas en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo mencionado anteriormente contenida generalmente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por forma farmacéutica en una dosis unitaria; especialmente en forma de inyección, se prefiere que el anticuerpo mencionado anteriormente esté contenido en aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg y en aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg para las otras formas farmacéuticas.

#### Usos terapéuticos de los anticuerpos

Los anticuerpos de la invención son útiles, entre otras cosas, para el tratamiento, la prevención y/o la mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado o mediado por la expresión o la actividad de EGFR, o tratable mediante el bloqueo de la interacción entre el EGFR y un ligando del EGFR (por ejemplo, EGF o TGF- $\alpha$ ) o inhibiendo de otro modo la actividad y/o señalización del EGFR, y/o promoviendo la internalización del receptor y/o disminuyendo el número de receptores de la superficie celular. Por ejemplo, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de la presente invención son útiles para el tratamiento de tumores que expresan niveles altos de EGFR. Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de la presente invención pueden usarse para tratar, por ejemplo, tumores primarios y/o metastásicos que surgen en el cerebro y las meninges, la orofaringe, el árbol pulmonar y bronquial, el tracto gastrointestinal, el sistema reproductor masculino y femenino, el músculo, el hueso, la piel y anejos cutáneos, el tejido conectivo, el bazo, el sistema inmunitario, las células que forman la sangre y la médula ósea, el hígado y el sistema urinario, y órganos sensoriales especiales tales como el ojo. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención que comprende un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la invención se usa para tratar uno o más de los siguientes cánceres: carcinoma de células renales, carcinoma pancreático, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de próstata, gliomas malignos, osteosarcoma, cáncer colorrectal, cáncer gástrico (por ejemplo, cáncer gástrico con amplificación MET), mesotelioma maligno, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico dependiente de EGFR), sarcoma sinovial, cáncer de tiroides o melanoma.

#### Terapias y formulaciones combinadas

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser para su uso en posologías de administración terapéutica que comprenden administrar un anticuerpo anti-EGFR de la presente invención en combinación con al menos un componente terapéuticamente activo adicional. Los ejemplos no limitantes de dichos componentes activos terapéuticos adicionales incluyen otros antagonistas del EGFR (por ejemplo, un segundo anticuerpo anti-EGFR [por

ejemplo, cetuximab o panitumumab] o inhibidor de molécula pequeña de EGFR [por ejemplo, gefitinib o erlotinib]), un antagonista de otro miembro de la familia EGFR tal como Her2/ErbB2, ErbB3 o ErbB4 (por ejemplo, anticuerpo anti-ErbB2, anti-ErbB3 o anti-ErbB4 o inhibidor de molécula pequeña de la actividad de ErbB2, ErbB3 o ErbB4), un antagonista de EGFRvIII (por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a EGFRvIII), un antagonista de cmET  
 5 (por ejemplo, un anticuerpo anti-CMET), un antagonista de IGF1R (por ejemplo, un anticuerpo anti-IGF1R), un inhibidor de B-raf (por ejemplo, vemurafenib, sorafenib, GDC-0879, PLX-4720), un inhibidor de PDGFR- $\alpha$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-PDGFR- $\alpha$ ), un inhibidor de PDGFR- $\beta$  (por ejemplo, un anticuerpo anti-PDGFR- $\beta$ ), un antagonista de VEGF (por ejemplo, una trampa de VEGF, véase, por ejemplo, el documento US 7087411 (también denominado en el presente documento "proteína de fusión inhibidora de VEGF"), anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, bevacizumab),  
 10 un inhibidor de cinasa de molécula pequeña del receptor de VEGF (por ejemplo, sunitinib, sorafenib o pazopanib)), un antagonista de DLL4 (por ejemplo, un anticuerpo anti-DLL4 desvelado en el documento US 2009/0142354 tal como REGN421), un antagonista de Ang2 (por ejemplo, un anticuerpo anti-Ang2 desvelado en el documento US 2011/0027286 tal como H1H685P), etc. Otros agentes que pueden administrarse de forma beneficiosa en combinación con los anticuerpos anti-EGFR de la invención incluyen inhibidores de citocina, incluyendo inhibidores de citocina de molécula pequeña y anticuerpos que se unen a citocinas tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18 o a sus receptores respectivos.

La presente invención también incluye combinaciones terapéuticas que comprenden un anticuerpo anti-EGFR de la invención y un inhibidor de uno o más de entre VEGF, Ang2, DLL4, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFRvIII, cMet, IGF1R, B-raf, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$  o cualquiera de las citocinas mencionadas anteriormente, en donde el inhibidor es un aptámero, una molécula antisentido, una ribozima, un ARNip, un peptidocuerpo, un nanocuerpo o un fragmento de anticuerpo (por ejemplo, fragmento Fab; fragmento F(ab')<sub>2</sub>; fragmento Fd; fragmento Fv; scFv; fragmento dAb; u otras moléculas modificadas por ingeniería genética, tales como diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos y unidades de reconocimiento mínimas). Los anticuerpos anti-EGFR de la invención también pueden administrarse y/o  
 20 formularse conjuntamente en combinación con antiviricos, antibióticos, analgésicos, corticosteroides y/o AINE. Los anticuerpos anti-EGFR de la invención también pueden administrarse como parte de una posología de tratamiento que también incluye tratamiento con radiación y/o quimioterapia convencional.

El componente o componentes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse justo antes de, simultáneamente con o poco después de la administración de un anticuerpo anti-EGFR de la presente invención; (para los fines de la presente divulgación, dichos regímenes de administración se consideran la administración de un anticuerpo anti-EGFR "en combinación con" un componente terapéuticamente activo adicional). La presente invención incluye composiciones farmacéuticas en las que un anticuerpo anti-EGFR de la presente invención se formula conjuntamente con uno o más del componente o los componentes terapéuticamente activos adicionales como se describe en otra parte del presente documento.  
 30

La presente invención también incluye composiciones, opcionalmente para su uso en un método que se describe en el presente documento, que comprende una combinación de un "anticuerpo degradante" y un "anticuerpo bloqueante de ligando". Un "anticuerpo degradante" significa un anticuerpo anti-EGFR que provoca la degradación del EGFR en las células sin bloquear necesariamente las interacciones ligando-receptor. Un ejemplo de un anticuerpo degradante es el anticuerpo denominado H1H134P. Un "anticuerpo bloqueante de ligando" es un anticuerpo anti-EGFR que bloquea la interacción entre el EGFR y uno o más de sus ligandos (por ejemplo, EGF o TGF- $\alpha$ ). Un ejemplo no limitante de un anticuerpo bloqueante de ligando de la presente invención es el anticuerpo denominado H1H141P. Otro ejemplo de un anticuerpo bloqueante de ligando es cetuximab. Los actuales inventores han concebido la combinación de un anticuerpo degradante y un anticuerpo bloqueante de ligando con el fin de mejorar sinérgicamente o de otro modo la eficacia antitumoral. En consecuencia, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un anticuerpo degradante y al menos un anticuerpo bloqueante de ligando. La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas para su uso en métodos terapéuticos que comprenden administrar a un sujeto una combinación de un anticuerpo degradante y un anticuerpo bloqueante de ligando de la invención (ya sea como administraciones por separado o como coformulaciones).  
 40  
 45  
 50

### Usos de diagnóstico de los anticuerpos

Los anticuerpos anti-EGFR de la presente invención también pueden usarse para detectar y/o medir EGFR, o células que expresan EGFR, en una muestra, por ejemplo, con fines de diagnóstico. Por ejemplo, un anticuerpo anti-EGFR, o un fragmento del mismo, puede usarse para diagnosticar una afección o enfermedad caracterizada por la expresión anómala (por ejemplo, sobreexpresión, subexpresión, ausencia de expresión, etc.) de EGFR. Los ensayos diagnósticos de ejemplo para el EGFR pueden comprender, por ejemplo, poner en contacto una muestra, obtenida de un paciente, con un anticuerpo anti-EGFR de la invención, en donde el anticuerpo anti-EGFR está marcado con una etiqueta detectable o molécula indicadora. Como alternativa, un anticuerpo anti-EGFR sin marcar puede usarse en aplicaciones de diagnóstico en combinación con un anticuerpo secundario que está marcado de manera detectable. El marcador detectable o molécula indicadora puede ser un radioisótopo, tal como <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S o <sup>125</sup>I; un resto fluorescente o quimioluminiscente tal como isotiocianato de fluoresceína o rodamina; o una enzima tal como una fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa, peroxidasa de rábano picante o luciferasa. Los ensayos de ejemplo específicos que pueden usarse para detectar o medir EGFR en una muestra incluyen el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), radioinmunoensayo (RIA) y clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).  
 55  
 60  
 65

Las muestras que pueden usarse en ensayos de diagnóstico de EGFR incluyen cualquier tejido o muestra de fluido que se puede obtener de un paciente que contiene cantidades detectables de proteína EGFR o fragmentos de la misma, en condiciones normales o patológicas. En general, se medirán los niveles de EGFR en una muestra particular obtenida de un paciente sano (por ejemplo, un paciente no afectado por una enfermedad o afección asociada a niveles o actividad de EGFR anómalos) para establecer un nivel basal, o patrón, de EGFR. Este nivel basal de EGFR después puede compararse con los niveles de EGFR medidos en muestras obtenidas de individuos de los que se sospecha que tienen un trastorno o afección relacionado con EGFR.

10 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y las composiciones de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

20 **Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra EGFR**

Se administró directamente una estirpe celular que expresaba EGFR, con un adyuvante para estimular la repuesta inmunitaria, a un ratón VELOCIMMUNE® que comprende ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera kappa de inmunoglobulina humana. La respuesta inmunitaria de anticuerpo se controló por un inmunoensayo específico de EGFR. Cuando se consiguió una respuesta inmunitaria deseada, se recogieron los esplenocitos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para conservar su viabilidad y formar estirpes celulares de hibridoma. Las estirpes celulares de hibridoma se cribaron y seleccionaron para identificar estirpes celulares que producían anticuerpos específicos para EGFR. Usando esta técnica, se obtuvieron varios anticuerpos quiméricos anti-EGFR (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes de ratón); los anticuerpos de ejemplo generados de esta manera se denominaron del siguiente modo: H1M085N, H1M086N, H1M089N, H1M102N, H1M103N y H1M116N.

También se aislaron anticuerpos anti-EGFR directamente de linfocitos B positivos a antígeno sin fusión a células de mieloma, como se describe en el documento US 2007/0280945A1. Usando este método, se obtuvieron varios anticuerpos anti-EGFR completamente humanos (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes humanos); los anticuerpos de ejemplo generados de esta manera se denominaron del siguiente modo: H1H134P, H1H136P, H1H141P, H1H142P, H1H143P, H1H144P, H1H145P, H1H147P, H1H151P, H1H153P, H1H155P, H1H157P, H1H158P, H1H159P, H1H161P, H1H163P, H1H169P y H1H171P.

Determinadas propiedades biológicas de los anticuerpos anti-EGFR de ejemplo generados de acuerdo con los métodos de este Ejemplo se describen en detalle en los Ejemplos que se exponen a continuación.

**Ejemplo 2. Secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y ligera**

La Tabla 1 expone las parejas de secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada y ligera de anticuerpos anti-EGFR seleccionados y sus identificadores de anticuerpo correspondientes.

**Tabla 1**

Denominación del anticuerpo	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
085N	2	4	6	8	10	12	14	16
086N	18	20	22	24	26	28	30	32
089N	34	36	38	40	42	44	46	48
102N	50	52	54	56	58	60	62	64
103N	66	68	70	72	74	76	78	80
116N	82	84	86	88	90	92	94	96

(continuación)

Denominación del anticuerpo	SEQ ID NO:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
134P	98	100	102	104	106	108	110	112
136P	114	116	118	120	122	124	126	128
141P	130	132	134	136	138	140	142	144
142P	146	148	150	152	154	156	158	160
143P	162	164	166	168	170	172	174	176
144P	178	180	182	184	186	188	190	192
145P	194	196	198	200	202	204	206	208
147P	210	212	214	216	218	220	222	224
151P	226	228	230	232	234	236	238	240
153P	242	244	246	248	250	252	254	256
155P	258	260	262	264	266	268	270	272
157P	274	276	278	280	282	284	286	288
158P	290	292	294	296	298	300	302	304
159P	306	308	310	312	314	316	318	320
161P	322	324	326	328	330	332	334	336
163P	338	340	342	344	346	348	350	352
169P	354	356	358	360	362	364	366	368
171P	370	372	374	376	378	380	382	384

Los anticuerpos se denominan normalmente en el presente documento de acuerdo con la siguiente nomenclatura: Prefijo Fc (por ejemplo, "H1H" o "H1M"), seguido de un identificador numérico (por ejemplo, "085" o "134" como se muestra en la Tabla 1), seguido de un sufijo "P" o "N". De esta manera, de acuerdo con esta nomenclatura, un anticuerpo puede denominarse en el presente documento, por ejemplo, "H1M085N" o "H1H134P", etc. Los prefijos H1H y H1M en las denominaciones de los anticuerpos utilizados en el presente documento indican la región Fc particular del anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo "H1M" tiene una Fc de IgG1 de ratón, mientras que un anticuerpo "H1H" tiene una Fc de IgG1 humana. Como apreciará un experto en la materia, un anticuerpo H1M puede convertirse en un anticuerpo H1H y *viceversa*, pero en cualquier caso, los dominios variables (incluyendo las CDR) - que se indican por los identificadores numéricos mostrados en la Tabla 1 - permanecerán iguales.

#### Construcciones de control utilizadas en los siguientes ejemplos

Se incluyeron diversas construcciones de control (anticuerpos anti-EGFR) en los siguientes experimentos con fines comparativos. Las construcciones de control se denominan del siguiente modo:  
**Control I:** un anticuerpo anti-EGFR quimérico con secuencias variables de cadena pesada y ligera de "mAb 225" como se expone en el documento US 7.060.808; y **Control II:** un anticuerpo monoclonal anti-EGFR totalmente humano disponible en el mercado denominado ABX-EGF, también conocido como Panitumumab o Vectibix®.

#### Ejemplo 3. Unión de anticuerpo al EGFR humano determinada mediante resonancia de plasmón superficial

Se determinaron constantes de disociación en equilibrio (valores  $K_D$ ) para la unión de antígenos a anticuerpos monoclonales anti-EGFR humano purificados seleccionados usando un ensayo de biosensor de resonancia de plasmón superficial en tiempo real (Biacore T100) a 37 °C. La superficie del sensor Biacore se derivatizó con anticuerpo monoclonal anti-Fc humano de ratón (GE Biosciences) para capturar anticuerpos monoclonales anti-EGFR, expresado en el formato de Fc de IgG1 humana (prefijo de anticuerpo H1H). Se inyectaron diferentes concentraciones de proteínas monoméricas (EGFR.mmh; SEQ ID NO: 386) y dimericas (EGFR.mFc; SEQ ID NO: 387) humanas sobre la superficie capturada de anticuerpo monoclonal anti-EGFR a una caudal de 50  $\mu$ l/min. La asociación antígeno-anticuerpo se controló durante 4-5 minutos, mientras que la disociación del antígeno de la superficie del anticuerpo monoclonal capturado se controló durante 10 min. Las constantes de velocidad de asociación ( $k_a$ ) y de disociación ( $k_d$ )

cinéticas se determinaron procesando y ajustando los datos a un modelo de unión 1:1 usando el programa informático de ajuste de curvas Scrubber 2.0. Las constantes en equilibrio de disociación de unión ( $K_D$ ) y las semividas disociativas ( $t_{1/2}$ ) se calcularon a partir de las constantes de velocidad cinéticas como:  $K_D$  (M) =  $k_d / k_a$ ; y  $t_{1/2}$  (min) =  $(\ln 2) / (60 * k_d)$ . Se muestran parámetros de unión cinética para diferentes anticuerpos monoclonales anti-EGFR en la Tabla 2.

5

**Tabla 2: Características de unión de anticuerpos anti-EGFR a EGFR monomérico y dimérico**

Anticuerpo	Analito	$k_a$ (Ms <sup>-1</sup> )	$k_d$ (s <sup>-1</sup> )	$K_D$ (Molar)	$t_{1/2}$ (min)
H1H0085N	EGFR.mmh	1,19E+05	1,85E-03	1,55E-08	6
	EGFR.mFc	3,36E+05	4,05E-05	1,20E-10	286
H1H086N	EGFR.mmh	5,40E+05	7,08E-04	1,31E-09	16
	EGFR.mFc	1,90E+06	1,13E-05	5,98E-12	1018
H1H089N	EGFR.mmh	3,13E+05	6,83E-03	2,18E-08	2
	EGFR.mFc	1,49E+06	4,49E-05	3,01E-11	257
H1H102N	EGFR.mmh	1,66E+05	9,43E-04	5,67E-09	12
	EGFR.mFc	8,63E+05	5,62E-05	6,51 E-11	206
H1H103N	EGFR.mmh	1,00E+05	1,39E-03	1,39E-08	8
	EGFR.mFc	3,83E+05	4,19E-05	1,09E-10	276
H1H116N	EGFR.mmh	5,39E+05	2,84E-03	5,27E-09	4
	EGFR.mFc	1,55E+06	3,16E-05	2,03E-11	366
H1H134P	EGFR.mmh	9,30E+05	7,89E-04	8,48E-10	15
	EGFR.mFc	3,09E+06	2,47E-05	7,99E-12	468
H1H136P	EGFR.mmh	NB	NB	NB	NB
	EGFR.mFc	NB	NB	NB	NB
H1H141P	EGFR.mmh	3,96E+05	4,05E-04	1,02E-09	29
	EGFR.mFc	9,03E+05	7,51 E-06	8,31 E-12	1539
H1H142P	EGFR.mmh	1,58E+05	6,89E-04	4,35E-09	17
	EGFR.mFc	3,61E+05	1,20E-05	3,32E-11	965
H1H143P	EGFR.mmh	1,27E+05	7,27E-04	5,71 E-09	16
	EGFR.mFc	3,81 E+05	1,35E-05	3,54E-11	856
H1H144P	EGFR.mmh	1,84E+05	9,67E-04	5,25E-09	12
	EGFR.mFc	8,94E+05	1,94E-05	2,17E-11	596
H1H145P	EGFR.mmh	1,37E+05	1,95E-04	1,43E-09	59
	EGFR.mFc	2,52E+05	5,86E-05	2,32E-10	197
H1H147P	EGFR.mmh	6,54E+04	3,76E-04	5,76E-09	31
	EGFR.mFc	1,90E+05	1,26E-05	6,64E-11	914
H1H151P	EGFR.mmh	1,34E+05	1,13E-03	8,40E-09	10
	EGFR.mFc	1,34E+05	1,13E-03	8,40E-09	10
H1H153P	EGFR.mmh	7,61 E+04	2,35E-04	3,09E-09	49
	EGFR.mFc	2,34E+05	8,23E-06	3,51 E-11	1403

(continuación)

Anticuerpo	Analito	ka (Ms <sup>-1</sup> )	kd (s <sup>-1</sup> )	K <sub>D</sub> (Molar)	t <sub>1/2</sub> (min)
H1H155P	EGFR.mmh	1,76E+05	1,69E-04	9,62E-10	68
	EGFR.mFc	3,29E+05	1,06E-04	3,21 E-10	109
H1H157P	EGFR.mmh	NB	NB	NB	NB
	EGFR.mFc	NB	NB	NB	NB
H1H158P	EGFR.mmh	1,31E+05	7,73E-04	5,90E-09	15
	EGFR.mFc	4,08E+05	9,84E-06	2,41E-11	1174
H1H159P	EGFR.mmh	4,76E+05	3,25E-04	6,82E-10	36
	EGFR.mFc	1,64E+06	5,63E-06	3,44E-12	2051
H1H161P	EGFR.mmh	4,89E+05	3,21 E-04	6,55E-10	36
	EGFR.mFc	1,73E+06	2,76E-06	1,59E-12	4187
H1H163P	EGFR.mmh	5,11 E+05	4,26E-04	8,34E-10	27
	EGFR.mFc	1,81E+06	2,12E-06	1,17E-12	5447
H1H169P	EGFR.mmh	6,65E+05	8,69E-04	1,31E-09	13
	EGFR.mFc	2,29E+06	1,69E-05	7,36E-12	684
H1H171P	EGFR.mmh	7,94E+04	1,13E-03	1,42E-08	10
	EGFR.mFc	3,39E+05	3,48E-05	1,03E-10	332
Control I	EGFR.mmh	1,58E+06	7,38E-03	4,68E-09	2
	EGFR.mFc	3,55E+06	1,08E-04	3,03E-11	107
Control II	EGFR.mmh	7,12E+05	7,62E-04	1,07E-09	15
	EGFR.mFc	1,38E+06	5,82E-05	4,23E-11	198

Como se muestra en la Tabla 2, varios de los anticuerpos anti-EGFR presentaron propiedades de unión superiores en comparación con los anticuerpos de control. Por ejemplo, determinados anticuerpos anti-EGFR presentaron valores de K<sub>D</sub> inferiores a 10 pM y valores de t<sub>1/2</sub> superiores a 400 minutos, cuando se sometieron a ensayo para determinar la unión a EGFR dimérico ("EGFR.mFc") en el ensayo de resonancia de plasmón superficial descrito anteriormente; por ejemplo, H1H086N (5,98 pM/1018 min), H1H134P (7,99 pM/468 min), H1H141P (8,31 pM/1539 min), H1H159P (3,44 pM/2059 min), H1H161P (1,59 pM/4187 min) y H1H169P (7,36 pM/684 min). Por el contrario, el Control I presentó una K<sub>D</sub> de 30,3 pM y una t<sub>1/2</sub> de 107 min y el Control II presentó una K<sub>D</sub> de 42,3 pM y una t<sub>1/2</sub> de 198 min cuando se sometieron a ensayo para determinar la unión a EGFR dimérico en condiciones experimentales idénticas.

#### Ejemplo 4. Inhibición del crecimiento celular por anticuerpos anti-EGFR

Se sometieron a ensayo anticuerpos anti-EGFR para determinar su capacidad para inhibir el crecimiento de células de carcinoma epidermoide A431 *in vivo*. Las células A431 tienen una amplificación del gen de EGFR y presentan una fuerte dependencia de la señalización de EGFR para el crecimiento. Se sembraron células A431 a una densidad de 5,0x10<sup>3</sup> células por pocillo en placas de 96 pocillos y se incubaron en medio DMEM que contenía BSA al 0,5 % y penicilina/estreptomicina/glutamina al 1 %. Se añadieron mAb específicos de EGFR a las células en diluciones en serie 1:3 comenzando a 60 nM. Después de 7 días se cuantificaron las células viables tiñendo con Alamar Blue (Invitrogen) y midiendo la fluorescencia con un espectrofotómetro Flexstation III. Los valores de absorbencia se representaron usando una ecuación logística de cuatro parámetros sobre la serie de diluciones de 12 puntos (Prisma GraphPad). Los resultados se resumen en la Tabla 3.

**Tabla 3: Inhibición relativa de la proliferación celular de A431 por anticuerpos anti-EGFR**

Anticuerpo	Cl <sub>50</sub> de proliferación de A431 (Molar)
H1H0085N	1,645E-09

(continuación)

Anticuerpo	Cl <sub>50</sub> de proliferación de A431 (Molar)
H1H086N	5,459E-10
H1H089N	2,305E-09
H1H102N	2,883E-10
H1H103N	3,89E-09
H1H116N	2,24E-10
H1H134P	1,844E-09
H1H136P	Sin inhibición
H1H141P	1,405E-10
H1H142P	5,474E-10
H1H143P	9,968E-11
H1H144P	1,393E-11
H1H145P	Sin inhibición
H1H147P	9,769E-11
H1H151P	2,77E-10
H1H153P	Sin inhibición
H1H155P	Sin inhibición
H1H157P	Sin inhibición
H1H158P	Sin inhibición
H1H159P	Sin inhibición
H1H161P	Sin inhibición
H1H163P	Sin inhibición
H1H169P	Sin inhibición
H1H171P	Sin inhibición
Control I	3,346E-10

Como se muestra en la Tabla 3, los anticuerpos sometidos a ensayo presentaron un amplio intervalo de valores de Cl<sub>50</sub>, algunos anticuerpos poseían poca o ninguna actividad bloqueante mientras que otros mostraron valores de Cl<sub>50</sub> más bajos que el anticuerpo de referencia Control I. Por ejemplo, los anticuerpos anti-EGFR H1H141P, H1H143P, H1H144P y H1H147P presentaron todos valores de Cl<sub>50</sub> inferiores a 200 pM, mientras que, el anticuerpo Control I presentó un valor de Cl<sub>50</sub> superior a 334 pM.

#### Ejemplo 5. Inducción de ADCC en células A431 por anticuerpos anti-EGFR

La citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC) es un proceso celular que se produce cuando se activan receptores de Fc en linfocitos citolíticos naturales para inducir la liberación de enzimas de lisis celular contra las células diana. La capacidad de los anticuerpos anti-EGFR para inducir ADCC *in vitro* se evaluó usando células mononucleares de sangre periférica (CMSP) como efector, o linfocitos "citotóxicos" primarios, contra las células diana A431 que sobreexpresan EGFR endógenamente.

Brevemente, se añadieron anticuerpos anti-EGFR en un amplio intervalo de concentraciones (40 nM - 0 nM; diluciones 1:3) a una mezcla celular de CMSP y células A431 (relación 30:1) en placas de 96 pocillos. Las placas se incubaron durante 4 horas a 37 °C, en CO<sub>2</sub> al 5 %, se equilibraron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadió reactivo CytoTox-Glo a los pocillos. Se lisaron las células no tratadas en los pocillos de control mediante la adición de digitonina para determinar la señal máxima de lisis celular. Las placas se incubaron brevemente a temperatura ambiente y se midió la luminiscencia de cada pocillo usando un lector de placas.

La respuesta citotóxica se calculó restando la señal para células A431 incubadas con CMSP sin la adición de anticuerpos anti-EGFR (fondo) de la señal generada por las células diana mezcladas con CMSP en presencia de mAb anti-EGFR. El porcentaje de citotoxicidad se calculó dividiendo la respuesta citotóxica de las células contra el fondo por la respuesta citotóxica máxima obtenida de la lisis celular a través de digitonina. Los datos se analizaron mediante una ecuación logística de cuatro parámetros con una curva dosis-respuesta sigmoidea (Prisma GraphPad). Los resultados se resumen en la Tabla 4. (SA = sin actividad).

**Tabla 4: Actividad ADCC de anticuerpos anti-EGFR seleccionados**

Anticuerpo	CE <sub>50</sub> (Molar)	Destrucción celular máxima (%)
H1H0085N	3,70E-13	35
H1H086N	2,91E-13	25
H1H089N	5,83E-12	53
H1H102N	4,39E-13	48
H1H103N	7,25E-13	17
H1H116N	2,51E-13	29
H1H134P	4,61E-11	33
H1H136P	1,49E-09	27
H1H141P	2,78E-12	41
H1H142P	1,19E-12	34
H1H143P	SA	13
H1H144P	4,57E-11	43
H1H145P	SA	0
H1H147P	SA	13
H1H151P	5,48E-09	68
H1H153P	2,65E-11	31
H1H155P	1,67E-11	30
H1H157P	2,27E-13	36
H1H158P	2,32E-12	28
H1H159P	2,69E-09	60
H1H161P	9,80E-12	38
H1H163P	2,96E-10	48
H1H169P	4,81 E-09	27
H1H171P	8,94E-13	27
Control I	1,86E-12	24

10 Como se muestra en la Tabla 4, varios mAb anti-EGFR indujeron ADCC en células A431 incubadas conjuntamente con células efectoras CMSP. Adicionalmente, varios mAb anti-EGFR mostraron un porcentaje alto de destrucción celular máxima comparable al del anticuerpo de control (Control I). Por ejemplo, los anticuerpos anti-EGFR H1H089N, H1H102N, H1H141P, H1H144P, H1H151P, H1H159P y H1H163P presentaron cada uno más del 40 % de destrucción celular máxima en el ensayo de ADCC, mientras que el anticuerpo Control I presentó menos del 25 % de destrucción celular máxima en este ensayo.

#### **Ejemplo 6. Inhibición del crecimiento tumoral por un anticuerpo anti-EGFR**

20 El anticuerpo anti-EGFR H1H141P se sometió a ensayo para determinar su capacidad de inhibir el crecimiento de xenoinjertos de tumor humano en ratones inmunocomprometidos. Brevemente, se implantaron por vía subcutánea  $2 \times 10^6$  células de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello FaDu en el flanco de ratones C.B.-17 SCID. Después de que los tumores alcanzasen un tamaño promedio de aproximadamente  $200 \text{ mm}^3$ , los ratones se asignaron

al azar a grupos para el tratamiento (N = 6 ratones por grupo) y se les inyectó dos veces por semana por vía subcutánea con proteína de control de Fc humana (12,5 mg/kg; SEQ ID NO: 388) o con H1H141P (10 mg/kg). Los ratones se trataron durante 15 días.

- 5 Los volúmenes de los tumores se midieron dos veces por semana durante todo el experimento y se determinaron los pesos de los tumores tras la extirpación al concluir el experimento. Se determinó para cada grupo el crecimiento tumoral promedio (el cambio promedio en el volumen tumoral desde el inicio del tratamiento hasta el final del experimento) y el peso tumoral promedio. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

10 **Tabla 5: Inhibición del crecimiento tumoral de FaDu en ratones SCID**

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento tumoral (mm <sup>3</sup> ) desde el inicio del tratamiento (media ± DT)	% De disminución del crecimiento tumoral frente a Control	Peso del tumor (g) (media ± DT)	% De disminución del peso tumoral frente a Control
Control de hFc (12,5)	1099 ± 186	-	0,993 ± 0,176	-
H1H141P (10)	55 ± 115	95	0,215 ± 0,120	78

En un experimento similar, se determinó el efecto de H1H141P sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor pancreático BxPC3, como se resume en la Tabla 6.

15 **Tabla 6: Inhibición del crecimiento tumoral de BxPC3 en ratones SCID**

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento tumoral (mm <sup>3</sup> ) desde el inicio del tratamiento (media ± DT)	% De disminución del crecimiento tumoral frente a Control	Peso del tumor (g) (media ± DT)	% De disminución del peso tumoral frente a Control
Control de hFc (25)	706 ± 277	-	0,926 ± 0,412	-
H1H141P (12,5)	97 ± 59	86	0,275 ± 0,098	70

En un experimento similar, se determinó el efecto de H1H141P sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor de pulmón Calu3, como se resume en la Tabla 7.

20 **Tabla 7: Inhibición del crecimiento tumoral de Calu3 en ratones SCID**

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento tumoral (mm <sup>3</sup> ) desde el inicio del tratamiento (media ± DT)	% De disminución del crecimiento tumoral frente a Control	Peso del tumor (g) (media ± DT)	% De disminución del peso tumoral frente a Control
Control de hFc (25)	656 ± 202	-	0,884 ± 0,275	-
H1H141P (25)	335 ± 58	49	0,582 ± 0,097	34

En un experimento similar, se determinó el efecto de H1H141P sobre el crecimiento de xenoinjertos de tumor de pulmón NCI-H358, como se resume en la Tabla 8.

25 **Tabla 8: Inhibición del crecimiento tumoral de NCI-H358 en ratones SCID**

Anticuerpo (mg/kg)	Crecimiento tumoral (mm <sup>3</sup> ) desde el inicio del tratamiento (media ± DT)	% De disminución del crecimiento tumoral frente a Control
Control de hFc (25)	329 ± 170	-
H1H141P (12,5)	(-14) ± 47	104

En un experimento similar, se determinó el efecto de H1H141P sobre el crecimiento de xenoinjertos de carcinoma epidermoide A431, como se resume en la Tabla 9.

**Tabla 9: Inhibición del crecimiento tumoral de A431 en ratones SCID**

<b>Anticuerpo (mg/kg)</b>	<b>Crecimiento tumoral (mm<sup>3</sup>) desde el inicio del tratamiento (media ± DT)</b>	<b>% De disminución del crecimiento tumoral frente a Control</b>
Control de hFc (25)	134 ± 173	-
H1H141P (12,5)	62 ± 49	95
H1H141P (25)	45 ± 60	97

5 En conjunto, estos hallazgos indican que H1H141P como monoterapia puede inhibir el crecimiento de múltiples xenoinjertos de tumores humanos, que representan varios tipos de tumores diferentes.

10 El alcance de la presente invención no debe limitarse a las realizaciones específicas que se describen en el presente documento. De hecho, a partir de la descripción anterior y de las figuras adjuntas, diversas modificaciones de la invención, además de las que se describen en el presente documento, serán obvias para los expertos en la materia. Se pretende incluir dichas modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. El alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

<110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.

15 <120> Anticuerpos anti-EGFR y usos de los mismos

<130> 8200A-WO

<140> Por asignar

20 <141> Presentado en este documento

<150> 61/663.984

<151> 25-06-2012

25 <150> 61/821.000

<151> 08-05-2013

<160> 388

30 <170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 360

<212> ADN

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

40 <400> 1

```

gaagtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccaggggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaatgga atagtgataa aatagcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa ctccctgttt 240
ctgcaaatga atagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaaaggggc 300
gatttttggga ctgagtatta tgactattgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 360
    
```

<210> 2

45 <211> 120

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

50 <223> Sintético

<400> 2

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 3  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 3  
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 4  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 4

				Gly	Phe	Thr	Phe	Asp	Asp	Tyr	Ala
25				1				5			

<210> 5  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 5  
 attaattgga atagtataa aata 24

40 <210> 6  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético



ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 11  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 11  
 cagagcctcc tcatagtaa tggatacaac tat 33

15 <210> 12  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 12

	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Tyr	Asn	Tyr
	1				5					10	

25 <210> 13  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 13  
 ttggttct 9

40 <210> 14  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 14

# ES 2 816 645 T3

Leu Val Ser  
1

5 <210> 15  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 15  
atacaggctc tacaactcc gtggacg 27

15 <210> 16  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 16

Ile Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 17  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 17

```
gaagtgcagt tggaggagtc tgggggaggc ttggtgcagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcc a tgcactgggt cgggcaagct 120
ccaggaaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga atagtgataa gatagcctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccgagaa ctccctgttt 240
ctgcaaatga atagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaaaggggc 300
gattttttgga ctgattatta tgactattgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

40 <210> 18  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 18

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 19  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 19  
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 20  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 20

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 21  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 21  
 attaattgga atagtataa gata 24

40 <210> 22  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 22

Ile Asn Trp Asn Ser Asp Lys Ile  
1 5

5

<210> 23  
<211> 39  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10

<220>  
<223> Sintético

15

<400> 23  
gtaaaaaggg gcgattttg gactgattat tatgactat 39

20

<210> 24  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

25

<400> 24

Val Lys Arg Gly Asp Phe Trp Thr Asp Tyr Tyr Asp Tyr  
1 5 10

30

<210> 25  
<211> 336  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35

<220>  
<223> Sintético

<400> 25

gatattgtga	tgactcagtc	tccactctcc	ctgcccgtca	ccctggaga	gccggcctcc	60
atctcctgca	ggtctagtc	gagcctcctt	catagtaatg	gatacaacta	tttgattgg	120
tacctgcaga	agccagggca	gtctccacac	ctcctgatct	atttggtttc	tactcgggcc	180
tccggggctc	ctgacaggtt	cagtggcagt	ggatcaggca	cagattttac	actgaaaatc	240
agcagagtgg	aggctgagga	tgttggagtt	tattactgca	tgaggctct	aaaactccg	300
tggacgttcg	gccaagggac	caaggtggaa	atcaaa			336

40

<210> 26  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45

<220>  
<223> Sintético

50

<400> 26

ES 2 816 645 T3

```

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

```

5 <210> 27  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 27  
 cagagcctcc tcatagtaa tggatacaac tat 33

15 <210> 28  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 28

```

                Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
                1           5           10

```

25 <210> 29  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 29  
 ttggtttct 9

40 <210> 30  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 30

# ES 2 816 645 T3

Leu Val Ser  
1

5  
<210> 31  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

<400> 31  
atgcaggctc tacaactcc gtggacg 27

15  
<210> 32  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Sintético

<400> 32

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr  
1 5

25  
<210> 33  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<400> 33

gaagtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	ttgggtgcagc	ctggcaggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattatgcca	tgcactgggt	cgggcaagct	120
ccaggggaagg	gcctggagtg	ggtctcaggt	attaattgga	atagtgataa	aatagcctat	180
gcggactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccgagaa	ctccctgttt	240
ctgcaaatga	atagtctgag	acctgaggac	acggccttgt	attactgtgt	aaaaggggc	300
gatttttggg	ctgattatta	tgactattgg	ggccagggaa	ccttggtcac	cgtctcctct	360

40  
<210> 34  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45  
<220>  
<223> Sintético

<400> 34

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 35  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 35  
 ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

15 <210> 36  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 36

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
 1 5

25 <210> 37  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 37  
 attaattgga atagtgataa aata 24

40 <210> 38  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 38

# ES 2 816 645 T3

Ile Asn Trp Asn Ser Asp Lys Ile  
1 5

5 <210> 39  
<211> 39  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 39  
gtaaaaaggg gcgattttg gactgattat tatgactat 39

15 <210> 40  
<211> 13  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 40

Val Lys Arg Gly Asp Phe Trp Thr Asp Tyr Tyr Asp Tyr  
25 1 5 10

<210> 41  
<211> 336  
<212> ADN  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 41

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctt catagtaatg gacacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacac ctctgatct atttggtttc taatcgggcc 180
tccgggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggagtt tattactgca tacaggctct acaaaactccg 300
tggacgttcg gccaaaggac caaggtggaa atcaaa 336
    
```

40 <210> 42  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 42

ES 2 816 645 T3

```

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

```

5 <210> 43  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 43  
 cagagcctcc tcatagtaa tggacacaac tat 33

15 <210> 44  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 44

```

          Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly His Asn Tyr
          1           5           10

```

25 <210> 45  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 45  
 ttggttct 9

40 <210> 46  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 46

# ES 2 816 645 T3

Leu Val Ser  
1

5 <210> 47  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 47  
atacaggctc tacaactcc gtggacg 27

15 <210> 48  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 48

Ile Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 49  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 49

cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctgggtgcagc cttcacagac cctgtccctc 60  
acctgcactg tctctgggtgg ctccgtcagc agtgggtgact actactggag ctggatccgc 120

cagcaccag ggaagggcct ggagtggatt ggacacatct attacagtgg gatcacctac 180  
tacaaccgt ccctcgagag tcgagttacc ataactctgg acacgtctaa gaaccagttc 240  
tcctgaacc tgagatctgt gactgccgcg gacacggccg tgcattactg tgcgagaacg 300  
gctataattg gaactatgga caactggggc cggggaacc tggtcaccgt ctctca 357

40 <210> 50  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 50

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 51  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 51  
 ggtggctccg tcagcagtgg tgactactac 30

15 <210> 52  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 52

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr  
 1 5 10

25 <210> 53  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 53  
 atctattaca gtgggatcac c 21

40 <210> 54  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 54

# ES 2 816 645 T3

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr  
 1 5

5 <210> 55  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 55  
 gcgagaacgg ctataattgg aactatggac aac 33

15 <210> 56  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 56

Ala Arg Thr Ala Ile Ile Gly Thr Met Asp Asn  
 1 5 10

25 <210> 57  
 <211> 318  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 57

```

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccact 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgtagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccacca gggccactgg tttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagatdddg cagtttatta ctgtcagcaa tataatacct ggtggacggt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318
  
```

40 <210> 58  
 <211> 106  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 58

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 59  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 59  
 cagagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 60  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 60

Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

25 <210> 61  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 61  
 gatgcatcc 9

35 <210> 62  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético  
 45 <400> 62

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 63  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 63  
cagcaatata atacctgggtg gacg 24

15 <210> 64  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 64

Gln Gln Tyr Asn Thr Trp Trp Thr  
1 5

25 <210> 65  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 65

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtacagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	agttacgaca	tgcactgggt	ccgccaaact	120
acaggaaaag	gtctagagtg	ggtctcaggt	attggtactg	ctggagatac	atactatcca	180
ggctccgtga	agggccgatt	caccatctcc	agagaagatg	ccaagaattc	cctgtatctt	240
caaatgaata	gcctgagagc	cggggacacg	gctgtatatt	actgtgcaag	agtgggatat	300
gactggaact	tcgtcgcatt	tgactactgg	ggccagggaa	ccctgggtcac	cgtctcctca	360

40 <210> 66  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 66

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 67  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 67  
 ggattcacct tcagtagtta cgac 24

15 <210> 68  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 68

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp  
 1 5

25 <210> 69  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 69  
 attgtactg ctggagatac a 21

40 <210> 70  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 70

Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr  
1 5

5 <210> 71  
<211> 42  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 71  
gcaagagtgg gatatgactg gaacttcgctc gcatttgact ac 42

15 <210> 72  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 72

Ala Arg Val Gly Tyr Asp Trp Asn Phe Val Ala Phe Asp Tyr  
1 5 10

30 <210> 73  
<211> 336  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 73

```

gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtoa cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtogccacag ctctgatcc acttgggtctc tattcggggcc 180
tccgggggtcc ctgacagggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac acttaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaaaggac caagggtgaa atcaaa 336
    
```

40 <210> 74  
<211> 112  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 74

ES 2 816 645 T3

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

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

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

Pro Gln Leu Leu Ile His Leu Val Ser Ile Arg Ala Ser Gly Val Pro  
 50 55 60

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

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

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

- 5 <210> 75  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
 <223> Sintético
- <400> 75  
 cagagcctcc tgcataagtaa tggatacaac tat 33

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr  
 1 5 10

- 25 <210> 77  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
 <223> Sintético
- 35 <400> 77  
 ttggtctct 9
- 40 <210> 78  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial
- <220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 78

Leu Val Ser  
1

5 <210> 79  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 79  
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

15 <210> 80  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 80

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr  
1 5

30 <210> 81  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 81

```
cagggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccgtcagc agtgggtgatt actactggag ctggatccgc 120
cagcaccagc ggaagggcct ggactggatt gggcacatct attacagtgg gagcacctac 180
tacaaccggt ccctcaagag tcgagttacc atatcactag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgaactctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaacg 300
gtataactg gaactatgga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
```

40 <210> 82  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 82

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 83  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 83  
 ggtggctccg tcagcagtg tgattactac 30

15 <210> 84  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 84

Gly Gly Ser Val Ser Ser Gly Asp Tyr Tyr  
 1 5 10

25 <210> 85  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 85  
 atctattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 86  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 816 645 T3

<223> Sintético

<400> 86

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr  
1 5

5

<210> 87

<211> 33

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 87

gcgagaacgg ctataactgg aactatggac tac 33

<210> 88

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 88

Ala Arg Thr Ala Ile Thr Gly Thr Met Asp Tyr  
1 5 10

30

<210> 89

<211> 318

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintético

<400> 89

gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctgcagggga gagagccacc 60  
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agcaacttag cctggttcca gcagaaacct 120  
ggccaggctc ccaggtcct catctatgat gcatctacca gggccactgg catcccagcc 180  
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca tcatcagcag cctgcagtct 240  
gaagattttg cactttatta ctgtcagcag tataatagct ggtggacgtt cggccaaggg 300  
accaaggtgg aatcaaa 318

40

<210> 90

<211> 106

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

50

<400> 90

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 91  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 91  
 cagagtgtta gcagcaac 18

15 <210> 92  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 92

Gln Ser Val Ser Ser Asn  
 1 5

25 <210> 93  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 93  
 gatgcatct 9

40 <210> 94  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 94

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 95  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 95  
cagcagtata atagctgggtg gacg 24

15 <210> 96  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 96

Gln Gln Tyr Asn Ser Trp Trp Thr  
1 5

25 <210> 97  
<211> 363  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 97

gaggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	ttggtgcagc	ctggcgggtc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	cacctttgat	gattttgcca	ttcactgggt	ccggcaaact	120
ccagggaggg	gcctggagtg	ggtctcaggt	cttagttgga	atagtgctta	catagcctat	180
gcgactctg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagga	ctccctctat	240
ctgcaaatga	acagtctgag	acctgaggac	acggccttgt	attactgtgt	aaaagataca	300
gacatacacc	tttggtttct	ctttgacttc	tggggccagg	gaaccctggt	caccgtctcc	360
tca						363

40 <210> 98  
<211> 121  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 98

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 99  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 99  
 ggattcacct ttgatgatt tgcc 24

15 <210> 100  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 100

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Phe Ala  
 1 5

25 <210> 101  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 101  
 ctagtgga atagtgctta cata 24

35 <210> 102  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 102

Leu Ser Trp Asn Ser Ala Tyr Ile  
1 5

5 <210> 103  
<211> 42  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 103  
gtaaaagata cagacataca cctttggttt ctcttgact tc 42

15 <210> 104  
<211> 14  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 104

Val Lys Asp Thr Asp Ile His Leu Trp Phe Leu Phe Asp Phe  
1 5 10

30 <210> 105  
<211> 318  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 105

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agttggttgg cctggtatca acagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatcg 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacaa tataatagtt attcgacgtt cggccaaggg 300
acacgactgg agattaaa 318
```

40 <210> 106  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 106

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 107  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 107  
 cagagtatta gtagtg 18

15 <210> 108  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 108

Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 1 5

25 <210> 109  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 109  
 aaggct 9

40 <210> 110  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 110

# ES 2 816 645 T3

Lys Ala Ser  
1

5 <210> 111  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 111  
caacaatata atagttattc gacg 24

15 <210> 112  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 112

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Thr

1

5

25 <210> 113  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 113

```
gaggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggg ttggtacagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgaca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctcaggt atcagtggtg gtggagatag cacatactac 180
gcaggctccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cactctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gtatgactac 300
agtaactact gggaccacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgctc 360
tcctca 366
```

40 <210> 114  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 114

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 115  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 115  
 ggattcacct ttagcagcta tgac 24

15 <210> 116  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 116

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp  
 1 5

25 <210> 117  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 117  
 atcagtggta gtggagatag caca 24

35 <210> 118  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 118

# ES 2 816 645 T3

Ile Ser Gly Ser Gly Asp Ser Thr  
1 5

5 <210> 119  
<211> 45  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 119  
gcgtatgact acagtaacta ctgggaccac tacggtatgg acgctc 45

15 <210> 120  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 120

Ala Tyr Asp Tyr Ser Asn Tyr Trp Asp His Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

25 <210> 121  
<211> 321  
<212> ADN  
30 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 121

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataaactt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

40 <210> 122  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 122

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 123  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 123  
 cagagtatta gtagctgg 18

15 <210> 124  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 124

Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 1 5

25 <210> 125  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 125  
 aaggcgtct 9

40 <210> 126  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 126

# ES 2 816 645 T3

Lys Ala Ser  
1

5 <210> 127  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 127  
caacagtata atactattc tcggacg 27

15 <210> 128  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 128

Gln Gln Tyr Asn Thr Tyr Ser Arg Thr  
1 5

25 <210> 129  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 129

```
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggaa ctggatccgc 120
cagtaccagc ggaagggcct ggagttgatt ggctacatct attacagtgg aatcacctac 180
tacaaccgct ccctcaagag tcgacttacc atttcattag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccttgaagc tgagttctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagagat 300
agagtggaac tacgggcttt tgatatctgg ggccaagga caatggtcac cgtctcttca 360
```

40 <210> 130  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 130

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 131  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 131  
 ggtggctcca tcagcagtgg tgattactac 30

15 <210> 132  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 132

Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr
1				5					10

25 <210> 133  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 133  
 atctattaca gtggaatcac c 21

40 <210> 134  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 134

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr  
1 5

5 <210> 135  
<211> 36  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 135  
gcgagagata gagtgaact acgggcttt gatatc 36

15 <210> 136  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 136

Ala Arg Asp Arg Val Glu Leu Arg Ala Phe Asp Ile  
1 5 10

30 <210> 137  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 137

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc aggcgagtca ggacattagt aactatthaa attggtatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaaactcct gatcaacgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180

aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat ttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatattg caacatatta ctgtcaacat tatgatagtc tccctctcac cttcggccaa 300  
gggacacgac tggagattaa a 321

40 <210> 138  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

50 <400> 138

ES 2 816 645 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	Gln	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ser	Asn	Tyr
			20					25					30		
Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Asn	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Thr	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55				60					
Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro
65					70					75					80
Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	His	Tyr	Asp	Ser	Leu	Pro	Leu
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

5 <210> 139  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 139  
 caggacatta gtaactat 18

15 <210> 140  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 140

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 141  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 141  
 gatgcatcc 9

40 <210> 142  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 142

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 143  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 143  
caacattatg atagtctccc tctcacc 27

15 <210> 144  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 144

Gln His Tyr Asp Ser Leu Pro Leu Thr  
1 5

25 <210> 145  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 145

```
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcagc agtgggtgatt actactggaa ctggatccgc 120
cagtaccag ggaagggcct ggagttgatt ggctacatct attacagtgg aatcacctac 180
tacaaccgct ccctcaagag tgcacttacc atttcattag acacgtctaa gaaccagttc 240
tcctgaagc tgagttctgt gactgccgcg gacacggcgg tgtattactg tgcgagagat 300
agagtggaac tacgagcttt tgatatctgg ggccaaggga caatggtcac cgtctcttca 360
```

40 <210> 146  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 146

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 147  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 147  
 ggtggctcca tcagcagtg tgattactac 30

15 <210> 148  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 148

		Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr
		1				5					10

25 <210> 149  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 149  
 atctattaca gtggaatcac c 21

40 <210> 150  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 150

# ES 2 816 645 T3

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr  
 1 5

5 <210> 151  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 151  
 gcgagagata gagtggaact acgagctttt gatatc 36

15 <210> 152  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 152

Ala Arg Asp Arg Val Glu Leu Arg Ala Phe Asp Ile  
 1 5 10

25 <210> 153  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 153

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctataggaga cagaatcacc 60  
 atctcttgcc aggcgagtca ggacattaac aactatthaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaactcct gatctacgat gcatccaatt tggaaacagg gatcccatca 180  
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcgg cctgcagcct 240  
 gaagatattg caacatatta ctgtcaacac tatgatagtc tccctctcac cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagattaa a 321

40 <210> 154  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 154

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 155  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 155  
 caggacatta acaactat 18

15 <210> 156  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 156

Gln Asp Ile Asn Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 157  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 157  
 gatgcatcc 9

40 <210> 158  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 158

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5  
<210> 159  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

<400> 159  
caacactatg atagtctccc tctcacc 27

15  
<210> 160  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Sintético

<400> 160

Gln His Tyr Asp Ser Leu Pro Leu Thr  
1 5

25  
<210> 161  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<400> 161

cagggtgcagc	tgcaggagtc	gggcccagga	ctggtgatgc	cttcacagac	cctgtcctc	60
acctgcaactg	tctctggtgg	ctccatcaac	agtgggtgatt	actactggaa	ctggatccgc	120
cagcaaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	ggatacatct	attacagtga	aatcagttat	180
cacaaccctg	cctcaagag	tcgagttacc	acctcaatag	acacgtctac	gaaccagttc	240
tcctgaagc	tgagctctgt	gactgccgcg	gacacggccg	tctattactg	tgcgagagat	300
agagtggaac	tacgagcttt	tgatatctgg	ggccaaggga	caatggtcac	cgtctcttca	360

40  
<210> 162  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45  
<220>  
<223> Sintético

<400> 162

ES 2 816 645 T3

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Met Pro Ser Gln  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly  
 20 25 30

Asp Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu  
 35 40 45  
 Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Glu Ile Ser Tyr His Asn Pro Ser  
 50 55 60  
 Leu Lys Ser Arg Val Thr Thr Ser Ile Asp Thr Ser Thr Asn Gln Phe  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr  
 85 90 95  
 Cys Ala Arg Asp Arg Val Glu Leu Arg Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln  
 100 105 110  
 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser  
 115 120

5 <210> 163  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 163  
 ggtggctcca tcaacagtg tgattactac 30

15 <210> 164  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 164

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Tyr Tyr  
 1 5 10

25 <210> 165  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 165  
 atctattaca gtgaaatcag t 21

40 <210> 166  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>





# ES 2 816 645 T3

<400> 174

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 175  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 175  
caacactatg atagtctccc tctcacc 27

15 <210> 176  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 176

Gln His Tyr Asp Ser Leu Pro Leu Thr  
1 5

30 <210> 177  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 177

```
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgatgc cttcacagac cctgtccctc 60
acctgcaactg tctctggtgg ctccatcaac agtgggtgatt actactggaa ctggatccgc 120
cagcaccocag ggaagggcct ggagtgatt ggatacatct attacagtga aatcagttat 180
cacaaccocgt ccctcaagag tcgagttacc acctcaatag acacgtctac gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagctctgt gactgccgcg gacacggccg tctattactg tgcgagagat 300
agagtggaac tacgagcttt tgatatctgg ggccaagggga caatgggtcac cgtctcttca 360
```

40 <210> 178  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 178

ES 2 816 645 T3

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

115

120

5 <210> 179  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 179  
 ggtggctcca tcaacagtgg tgattactac 30

15 <210> 180  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 180

Gly	Gly	Ser	Ile	Asn	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr
1				5					10

25 <210> 181  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 181  
 atctattaca gtgaaatcag t 21

40 <210> 182  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

ES 2 816 645 T3

<220>  
 <223> Sintético

5 <400> 182

Ile Tyr Tyr Ser Glu Ile Ser  
 1 5

10 <210> 183  
 <211> 36  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

15 <220>  
 <223> Sintético

<400> 183  
 gcgagagata gagtggaaact acgagctttt gatatc 36

20 <210> 184  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

25 <220>  
 <223> Sintético

<400> 184

Ala Arg Asp Arg Val Glu Leu Arg Ala Phe Asp Ile  
 1 5 10

30 <210> 185  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <400> 185

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgcc aggcgagtca ggacattagc aactatthaa attggtatca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaaacctct gatctacgat gcatccaatt tggagacagg ggtcccatca 180  
 aggttcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagatattg caacatatta ctgtcaacac tatgatagtc tcctctcac cttcggccaa 300  
 gggacacgac tggagattaa a 321

45 <210> 186  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> Sintético

<400> 186

ES 2 816 645 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 Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 20           25           30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35           40           45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65           70           75           80
Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Asp Ser Leu Pro Leu
 85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 100           105

```

5 <210> 187  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 187  
 caggacatta gcaactat 18

15 <210> 188  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 188

```

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
 1           5

```

25 <210> 189  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 189  
 gatgcatcc 9

35 <210> 190  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <400> 190

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 191  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 191  
caacactatg atagtctccc ttcacc 27

15 <210> 192  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 192

Gln His Tyr Asp Ser Leu Pro Leu Thr  
1 5

25 <210> 193  
<211> 384  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 193

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccgtcaagct 120
ccaggaagg gtctggagtg ggtctctctt attagtggg atggtggtag cacatactat 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acagcaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag aactgaggac accgccttgt attactgtgc aaaaaattat 300
gatagtagtg gttattacta cccttactac tactactacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384
```

40 <210> 194  
<211> 128  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 194

ES 2 816 645 T3

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

- 5 <210> 195
- <211> 24
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintético
- 10 <400> 195
- ggattcacct ttgatgatta tgcc 24
- <210> 196
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 20 <223> Sintético
- <400> 196

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala  
1 5

- 25 <210> 197
- <211> 24
- <212> ADN
- <213> Secuencia artificial
- 30 <220>
- <223> Sintético
- <400> 197
- 35 attagtgggg atggtggtag caca 24
- <210> 198
- <211> 8
- <212> PRT
- 40 <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 198

Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr  
1 5

5 <210> 199  
<211> 63  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 199

gcaaaaaatt atgatagtag tggttattac tacccttact actactacta cggatggac 60  
gtc 63

15 <210> 200  
<211> 21  
<212> PRT  
20 <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

25 <400> 200

Ala Lys Asn Tyr Asp Ser Ser Gly Tyr Tyr Tyr Pro Tyr Tyr Tyr Tyr  
1 5 10 15  
Tyr Gly Met Asp Val  
20

30 <210> 201  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 201

gacatccaga tgaccagtc tecttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgcc gggccagtca gaggattagt agctggttgg cctgggatca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagct tagaaagtgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagtag cctgcagcct 240  
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attctcggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 202  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 202

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

5 <210> 203  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 203  
 cagagtatta gtagctgg 18

15 <210> 204  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 204

25 Gln Ser Ile Ser Ser Trp  
 1 5

30 <210> 205  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

<400> 205  
 aaggcgtct 9

40 <210> 206  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 206

Lys Ala Ser  
1

5 <210> 207  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 207  
caacagtata atagttattc tcggacg 27

15 <210> 208  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 208

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Arg Thr  
1 5

30 <210> 209  
<211> 357  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 209

```
gagggtgcagc tgggtggagtc gggcccagga ctggtgcagc ottcacagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctggtgg ctccatcaac agtgggtgatt tctactggag ttggatccgc 120
cagcatccag ggaagggcct ggagtggatt ggtcacatat attacagtgg gatcacctac 180
tacagtccgt ccctcaagag tcgacttacc atctcagtag acacgtctaa gaaccagttc 240
tccctgaagc tgagttctgt gactgccgcg gacacggccg tgtattactg tgcgagaaag 300
agggtaactg ggggaagttga ctactggggc caggggaacc tggtcaccgt ctctctca 357
```

40 <210> 210  
<211> 119  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 210

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 211  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 211  
 ggtggctcca tcaacagtg tgattctac 30

15 <210> 212  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 212

Gly Gly Ser Ile Asn Ser Gly Asp Phe Tyr  
 1 5 10

25 <210> 213  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 213  
 atatattaca gtgggatcac c 21

40 <210> 214  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 214

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr  
1 5

5 <210> 215  
<211> 33  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 215  
gcgagaaaga gggtaactgg ggaagttgac tac 33

15 <210> 216  
<211> 11  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 216

Ala Arg Lys Arg Val Thr Gly Glu Val Asp Tyr  
1 5 10

30 <210> 217  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 217

```
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60
atcaacttgcc aggcgaatca ggacattaac aactatTTaa attggtatca gcaaaagcca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctccgat gcatccaatt tggaaacagg ggtcccatca 180
agattcagtg gaagtggatc tgggacagat tttactttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatattg caacatatta ctgtcaacag tatgataatc tccctccac cttcggccaa 300
gggacacgac tggagattaa acga 324
```

40 <210> 218  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 218

# ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 219  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 219  
 caggacatta acaactat 18

15 <210> 220  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 220

Gln Asp Ile Asn Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 221  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 221  
 gatgcatcc 9

40 <210> 222  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 222

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 223  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 223  
caacagtatg ataatctccc tcccacc 27

15 <210> 224  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 224

Gln Gln Tyr Asp Asn Leu Pro Pro Thr  
1 5

25 <210> 225  
<211> 360  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 225

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggcccagga	ctggtgaacc	cttcacagac	cctgtccctc	60
acctgcactg	tctctgggtg	ctccatcaat	agtgggtgatt	actactggag	ctgggtccgc	120
cagcaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	ggatacatct	attacagtgg	gagcacctac	180

tacaaccctg	ccctcaagag	tcgagttacc	atctcagtgg	acacgtctaa	gaaccagttc	240
tccctgaaac	tgagctctgt	gactgtcgcg	gacacggccg	tatattactg	tgcgagagtg	300
ggctacagta	aagggctactt	tgactcctgg	ggccagggaa	ccttgggtcac	tgtctcctca	360

40 <210> 226  
<211> 120  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 226

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 227  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 227  
 ggtggctcca tcaatagtg tgattactac 30

15 <210> 228  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 228

Gly	Gly	Ser	Ile	Asn	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr
1				5				10	

25 <210> 229  
 <211> 21  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 229  
 atctattaca gtgggagcac c 21

40 <210> 230  
 <211> 7  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 230

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Thr  
1 5

5 <210> 231  
<211> 36  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 231  
gcgagagtgg gctacagtaa agggctacttt gactcc 36

15 <210> 232  
<211> 12  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 232

Ala Arg Val Gly Tyr Ser Lys Gly Tyr Phe Asp Ser  
1 5 10

30 <210> 233  
<211> 318  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 233

```

gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtga gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaggtcct gatctatgat gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa tacactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgactttg caagttatta ctgccaacag tataaaagtt attggacgtt cggccaaggg 300
accaaggtgg aaatcaaa 318
    
```

40 <210> 234  
<211> 106  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 234

ES 2 816 645 T3

```

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

```

5 <210> 235  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 235  
 gagagtatta gtagctgg 18

15 <210> 236  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 236

Glu Ser Ile Ser Ser Trp  
 1 5

25 <210> 237  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 237  
 gatgcgtct 9

40 <210> 238  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 238

# ES 2 816 645 T3

Asp Ala Ser  
1

5 <210> 239  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 239  
caacagtata aaagttattg gacg 24

15 <210> 240  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 240

Gln Gln Tyr Lys Ser Tyr Trp Thr  
1 5

25 <210> 241  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 241

caggtgcagc	tgggtggagtc	tggggggaggc	gtgggtccagc	ctggggaagtc	cctgagactc	60
tctctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	atctatggca	tgaactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggactg	ggtggcagtt	atttcagatg	atggaagtaa	taaagactat	180
gtggactccg	tgaggggtcg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	cgctgaagac	acggctgtct	attactgtgc	gaaagatcgt	300
atcactggca	ctcattacta	cggtttggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgct	360
tctca						366

40 <210> 242  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 242

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 243  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 243  
 ggattcacct tcagtatcta tggc 24

15 <210> 244  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 244

25 Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Gly  
 1 5

30 <210> 245  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

40 <400> 245  
 attcagatg atggaagtaa taaa 24

45 <210> 246  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

50 <220>  
 <223> Sintético

55 <400> 246

# ES 2 816 645 T3

Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asn Lys  
 1 5

5 <210> 247  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 247  
 gcgaaagatc gtatcactgg cactcattac tacggtttgg acgtc 45

15 <210> 248  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 248

25 Ala Lys Asp Arg Ile Thr Gly Thr His Tyr Tyr Gly Leu Asp Val  
 1 5 10 15

<210> 249  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 249

gacatccaga tgaccagtc tccgtcctca ctgtctgcat ctgtcggaga cagaatcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca ggacattgcc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 ggtaatgccc ctacgtccct gatctatgct gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaccag cctgcagcca 240  
 gaagattttg caagttatta ctgccaacaa tataatagaa agccgtggac gttcggccga 300  
 gggaccaagtg tggaaatcaa a 321

40 <210> 250  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 250

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 251  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 251  
 caggacattg ccaattat 18

15 <210> 252  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 252

Gln Asp Ile Ala Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 253  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 253  
 gctgcatcc 9

35 <210> 254  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 254

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 255  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 255  
caacaatata atagaaagcc gtggacg 27

15 <210> 256  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 256

Gln Gln Tyr Asn Arg Lys Pro Trp Thr  
1 5

30 <210> 257  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 257

```
caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt atctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gactggagtg ggtgacagtt atatcagacg atggaagtaa aaaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcacctc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaataga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatcgt 300
ataactggaa ccaactggta cggtatggac gtctggggcc aggggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366
```

40 <210> 258  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 258

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 259  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 259  
 ggattcacct tcagtatcta tggc 24

15 <210> 260  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 260

Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ile	Tyr	Gly
1				5			

25 <210> 261  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 261  
 atatcagacg atggaagtaa aaaa 24

40 <210> 262  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 262

Ile Ser Asp Asp Gly Ser Lys Lys  
 1 5

5

<210> 263  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10

<220>  
 <223> Sintético

<400> 263

gcgagagatc gtataactgg aaccaactgg tacggtatgg acgtc 45

<210> 264

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 264

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Gly Thr Asn Trp Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15

<210> 265

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

<400> 265

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca ggacattagc aattatcttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg gggcccatca 180  
 aagttcagcg gcagtgatc tgggacagat ttactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tataatcgtt acccattcac tttcggcct 300  
 gggaccaaaag tggatatcaa a 321

40

<210> 266  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45

<220>  
 <223> Sintético

<400> 266

50

ES 2 816 645 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly  
 1 5 10 15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 20 25 30  
 Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
 35 40 45  
 Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Gly Pro Ser Lys 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 Arg Tyr Pro Phe  
 85 90 95  
 Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100

105

5 <210> 267  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 267  
 caggacatta gcaattat 18

15 <210> 268  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 268

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 269  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 269  
 gctgcatcc 9

40 <210> 270  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 270

# ES 2 816 645 T3

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 271  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 271  
caacagtata atcgttaccc attcact 27

15 <210> 272  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 272

Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Phe Thr  
1 5

25  
30 <210> 273  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 273

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	ctgggaggtc	cctcagactc	60
acctgtaaag	cctctggatt	caccttcagt	atctatggca	taaactgggt	ccgccaggct	120
tcaggcaagg	ggctggactg	ggtggcagtc	atttcagatg	atggaagtga	taagaagtat	180
gcagattccg	tgaagggccg	attcaccatc	tcccagagaca	attccaaaaa	cacggtttat	240
ctggaaatga	gcagactgag	aagtgaggac	acggctgttt	atttctgtgc	gaaagaccgg	300
tttactggaa	accactatta	cggtatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

40 <210> 274  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 274

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 275  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 275  
 ggattcacct tcagtatcta tggc 24

15 <210> 276  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 276

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Gly  
 1 5

25 <210> 277  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 277  
 attcagatg atggaagtga taag 24

35 <210> 278  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 278

Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asp Lys  
1 5

5 <210> 279  
<211> 45  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 279  
gcgaaagacc ggttactgg aaaccactat tacggtatgg acgtc 45

15 <210> 280  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 280

Ala Lys Asp Arg Phe Thr Gly Asn His Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

30 <210> 281  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 281

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcagt 60  
atcacttgtc gggcgagtc ggacattagc gattatctag cctggtttca gcagaaacca 120  
gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcatccattt tgcaaaatgg ggtcccatca 180  
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatcttg ctctttatta ctgtcatcag tataatcgtt tcccgtggac gttcggccaa 300  
gggaccaagg tggaatcaa a 321

40 <210> 282  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 282

ES 2 816 645 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Tyr
           20           25           30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
           35           40           45
Tyr Ala Ala Ser Ile Leu Gln Asn 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 Leu Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Asn Arg Phe Pro Trp
           85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
           100           105

```

5 <210> 283  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 283  
 caggacatta gcgattat 18

15 <210> 284  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 284

```

Gln Asp Ile Ser Asp Tyr
1           5

```

25 <210> 285  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 285  
 gctgcatcc 9

40 <210> 286  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 286

# ES 2 816 645 T3

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 287  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 287  
catcagtata atcgttccc gtggacg 27

15 <210> 288  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 288

His Gln Tyr Asn Arg Phe Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 289  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 289

caggtgcagc	tggaggagtc	tgggggaggc	gtgggtccagc	ctgggggggtc	cctgagactc	60
tcgtgtgcag	cctctggatt	cacgttcagt	atctatggca	tacactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	gactggagtg	ggtggcagtc	atatctgatg	atggaagtaa	taaaaagtat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	tccagagaca	attccaagaa	cacgctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agctgaggac	acggctatat	tttactgtgc	gaaagatcgg	300
ataactggaa	cccactacta	cggaatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

40 <210> 290  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 290

ES 2 816 645 T3

```

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

```

5 <210> 291  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 291  
 ggattcacgt tcagtatcta tggc 24

15 <210> 292  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 292

```

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Gly
 1           5

```

25 <210> 293  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 293  
 atatctgatg atggaagtaa taaa 24

35 <210> 294  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 294

Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asn Lys  
 1 5

5 <210> 295  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 295  
 gcgaaagatc ggataactgg aaccactac tacggaatgg acgtc 45

15 <210> 296  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

25 <400> 296

Ala Lys Asp Arg Ile Thr Gly Thr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15

30 <210> 297  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

35 <220>  
 <223> Sintético

<400> 297

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcagc 60  
 atcacttgtc gggcgagtca ggacattagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtccct gatctatgct gcttccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
 aaattcagcg gcagtggatc tgggatagaa ttcaactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagatTTTT caacttatta ctgccatcaa tataatcggt tcccgtggac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 298  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 298

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 299  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 299  
 caggacatta gcaattat 18

15 <210> 300  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 300

Gln Asp Ile Ser Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 301  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 301  
 gctgcttc 9

40 <210> 302  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 302

# ES 2 816 645 T3

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 303  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 303  
catcaatata atcgttccc gtggacg 27

15 <210> 304  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 304

His Gln Tyr Asn Arg Phe Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 305  
<211> 366

30 <212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 305

gagggtgcagc	tgggtggagtc	tgggggaggc	ttgggtccagc	ctgggggggtc	cctgagggctc	60
tcatgtgcag	cctctagatt	cacctttact	aactattgga	tgagttgggt	ccgccaggct	120
ccaggggaagg	ggctggagtg	ggtggccaaa	ataaagcaag	atggaagtga	gaaatactat	180
ctggactctg	tgaaggaccg	attcaccatc	tccagagaca	acgccaagaa	ctcactttat	240
ctgcaaatga	acagcctgag	agccgaggac	acggctgtgt	attactgtgc	gagtagcagc	300
agctggtacg	actactacta	cggtatggac	gtctggggcc	acgggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

40 <210> 306  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 306

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 307  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 307  
 agattcacct ttactaacta ttgg 24

15 <210> 308  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 308

Arg Phe Thr Phe Thr Asn Tyr Trp  
 1 5

25 <210> 309  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 309  
 ataaagcaag atggaagtga gaaa 24

40 <210> 310  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 310

# ES 2 816 645 T3

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
1 5

5 <210> 311  
<211> 45  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 311  
gcgagtagca gcagctggta cgactactac tacggtatgg acgtc 45

15 <210> 312  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 312

Ala Ser Ser Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

25 <210> 313  
<211> 324  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 313

gaaattgtgt tgactcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaaaga gaaagtcacc 60  
atcacctgcc gggccagtca gagcattggg actaacttac actggtacca gcagagacca 120

gatcagtctc caaagctcct catcaagttt gcttcccagt ctttctcagg ggtcccctcg 180  
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccctca ccatcaatag cctggaagct 240  
gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag actaactttt tacctcacac tttcggcgga 300  
gggaccaagtg tggaaatcaa acga 324

40 <210> 314  
<211> 108  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 314

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 315  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 315  
 cagagcattg gtactaac 18

15 <210> 316  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 316

Gln Ser Ile Gly Thr Asn  
 1 5

25 <210> 317  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 317  
 ttgcttc 9

40 <210> 318  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 318

# ES 2 816 645 T3

Phe Ala Ser  
1

5  
<210> 319  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

<400> 319  
catcagacta actttttacc tcacact 27

15  
<210> 320  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Sintético

<400> 320

His Gln Thr Asn Phe Leu Pro His Thr  
1 5

25  
<210> 321  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<400> 321

```
cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tctgtgagcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgtactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacattc atatcatatg atggaagtaa taaaaactat 180
gtagactcca tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagatcgt 300
ataagtggaa ctccatggta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgctc 366
tctca 366
```

40  
<210> 322  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45  
<220>  
<223> Sintético

<400> 322

# ES 2 816 645 T3

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

- 5 <210> 323  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 10 <220>  
<223> Sintético
- <400> 323  
ggattcacct tcagtaacta tggc 24
- 15 <210> 324  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- 20 <220>  
<223> Sintético
- <400> 324
- 25 Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly  
1 5
- <210> 325  
<211> 24  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial
- 30 <220>  
<223> Sintético
- <400> 325  
atatcatatg atggaagtaa taaa 24
- 35 <210> 326  
<211> 8  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial
- 40 <220>  
<223> Sintético
- 45 <400> 326

# ES 2 816 645 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys  
 1 5

5 <210> 327  
 <211> 45  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 327  
 gcgaaagatc gtataagtgg aactccatgg tacggtatgg acgtc 45

15 <210> 328  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 328

Ala Lys Asp Arg Ile Ser Gly Thr Pro Trp Tyr Gly Met Asp Val  
 1 5 10 15

25 <210> 329  
 <211> 321  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

35 <400> 329

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcaattgtc gggcgagtc ggacattgcc gattatctag cctggtttca acagaaacca 120  
 gggaaagccc ctaagtccct gatctttgct gcatccagtc tggaaagtgg ggttccctta 180  
 aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
 gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagtaggt tcccgatcac cttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 330  
 <211> 107  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

45 <220>  
 <223> Sintético

<400> 330

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 331  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 331  
 caggacattg ccgattat 18

15 <210> 332  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 332

Gln Asp Ile Ala Asp Tyr  
 1 5

25 <210> 333  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 333  
 gctgcatcc 9

40 <210> 334  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 334

# ES 2 816 645 T3

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 335  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 335  
caacagtata gtaggtccc gatcacc 27

15 <210> 336  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 336

Gln Gln Tyr Ser Arg Phe Pro Ile Thr  
1 5

25 <210> 337  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

<400> 337

35 caggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60  
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120  
ccaggcaagg ggctggagtg ggtgacactc atagaacatg atggaagtaa taaaaactat 180  
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240  
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggctgtat attactgtgc gaaagatcgt 300  
ataactggaa ctccatggta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 366  
tcctca 366

40 <210> 338  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 338

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg  
1 5 10 15  
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 339  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 339  
 ggattcacct tcagtaacta tggc 24

15 <210> 340  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 340

Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly  
 1 5

25 <210> 341  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

<400> 341  
 atagaacatg atggaagtaa taaa 24

35 <210> 342  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

45 <400> 342

# ES 2 816 645 T3

Ile Glu His Asp Gly Ser Asn Lys

1

5

5 <210> 343  
<211> 45  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 343  
gcgaaagatc gtataactgg aactccatgg tacggtatgg acgtc 45

15 <210> 344  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

<400> 344

Ala Lys Asp Arg Ile Thr Gly Thr Pro Trp Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

25 <210> 345  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30 <220>  
<223> Sintético

35 <400> 345

gacatccaga tgaccagtc tccatcctca ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtca ggacattgcc gattatttag cctggtttca acagaaacca 120  
gggaaagccc ctaaatccct gatctttgog gcatccagtc tggaaagttg ggttccctta 180  
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240  
gaagatthtg caacttatta ctgccaacag tataataggt tcccgatcac cttcggccaa 300  
gggacacgac tggagattaa a 321

40 <210> 346  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 346

ES 2 816 645 T3

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5					10					15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Asp	Ile	Ala	Asp	Tyr
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Phe	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ser	Leu	Ile
		35				40						45			
Phe	Ala	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	Ser	Trp	Val	Pro	Leu	Lys	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	Arg	Phe	Pro	Ile
				85					90					95	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Arg	Leu	Glu	Ile	Lys					
			100					105							

5 <210> 347  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 347  
 caggacattg ccgattat 18

15 <210> 348  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 348

Gln Asp Ile Ala Asp Tyr  
 1 5

25 <210> 349  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 349  
 gcggcatcc 9

40 <210> 350  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

# ES 2 816 645 T3

<400> 350

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 351  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 351  
caacagtata ataggttccc gatcacc 27

15 <210> 352  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 352

Gln Gln Tyr Asn Arg Phe Pro Ile Thr  
1 5

30 <210> 353  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

35 <220>  
<223> Sintético

<400> 353

```
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc ctgggggggct cctgaggctc 60
tcatgtgcag cctctagatt cacctttagt acctattgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtggcctaaa ataaagcaag atggaagtga gaaatactat 180
ctggactctg tgaaggaccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaagac acggctgtgt attactgtgc gagtagcatt 300
acctggtacg actactacta cggtatggac gtctggggcc acgggaccac ggtcaccgctc 360
tcctca 366
```

40 <210> 354  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 354

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 355  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 355  
 agattcacct ttagtaccta ttgg 24

15 <210> 356  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 356

Arg	Phe	Thr	Phe	Ser	Thr	Tyr	Trp
1				5			

25 <210> 357  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 357  
 ataaagcaag atggaagtga gaaa 24

35 <210> 358  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>

# ES 2 816 645 T3

<223> Sintético

<400> 358

Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys  
1 5

5

<210> 359

<211> 45

<212> ADN

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

15

<400> 359

gcgagtagca ttacctggta cgactactac tacggatg acgtc 45

<210> 360

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

25

<400> 360

Ala Ser Ser Ile Thr Trp Tyr Asp Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

30

<210> 361

<211> 321

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Sintético

<400> 361

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacttt cagtctgtga ctccaaaaga gaaagtcacc 60  
atcacctgcc gggccagtca gagcattggt agtaacttac actggtacca gcagaaacca 120  
gatcagtcctc caaacctcct catcaagttt gcttcccagt ccttctcagg ggtcccctcg 180  
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccatcaatag cctggaagct 240  
gaagatgctg caacgtatta ctgtcatcag actaattttt tacctcacac tttcggcgga 300  
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40

<210> 362

<211> 107

<212> PRT

45 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Sintético

50

<400> 362

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 363  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 363  
 cagagcattg gtagtaac 18

15 <210> 364  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 364

Gln Ser Ile Gly Ser Asn  
 1 5

25 <210> 365  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 365  
 ttgcttcc 9

40 <210> 366  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 366

# ES 2 816 645 T3

Phe Ala Ser  
1

5  
<210> 367  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10  
<220>  
<223> Sintético

<400> 367  
catcagacta atttttacc tcacact 27

15  
<210> 368  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20  
<220>  
<223> Sintético

<400> 368

His Gln Thr Asn Phe Leu Pro His Thr  
1 5

25  
<210> 369  
<211> 366  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

30  
<220>  
<223> Sintético

35  
<400> 369

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tctctgtcag cctctggatt caccttcagt atctatggca tgaactgggt ccgccagggt 120
ccaggcaagg ggctggactg ggtggcagtt atttcagatg atggaagtaa taaagactat 180
gtagactccg tgaggggtcg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag cgctgaagac acggctgtct attactgtgc gaaagatcgt 300
atcactggca ctcaactacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
tcctca 366
    
```

40  
<210> 370  
<211> 122  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45  
<220>  
<223> Sintético

<400> 370

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 371  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 371  
 ggattcacct tcagtatcta tggc 24

15 <210> 372  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 372

Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Gly  
 1 5

25 <210> 373  
 <211> 24  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético  
 <400> 373  
 attcagatg atggaagtaa taaa 24

35 <210> 374  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

40 <220>  
 <223> Sintético

ES 2 816 645 T3

<400> 374

Ile Ser Asp Asp Gly Ser Asn Lys  
1 5

5 <210> 375  
<211> 45  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético

<400> 375  
gcgaaagatc gtatcactgg cactcattac tacggatgg acgtc 45

15 <210> 376  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético

25 <400> 376

Ala Lys Asp Arg Ile Thr Gly Thr His Tyr Tyr Gly Met Asp Val  
1 5 10 15

30 <210> 377  
<211> 321  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Sintético

35 <400> 377

gacatccaga tgaccagtc tccgtcctca ctgtctgcat ctgtcggaga cagaatcacc 60  
atcacttgtc gggcgagtc ggacattgcc aattatctag cctggtttca gcagaaacca 120  
ggtaatgcc ctacgtccct gatctatgct gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180  
aagttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcaactctca ccatcaccag cctgcagcca 240  
gaagatcttg caagttatta ctgccaaaca tataatagaa agccgtggac gttcggccga 300  
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 378  
<211> 107  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

45 <220>  
<223> Sintético

<400> 378

ES 2 816 645 T3

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

5 <210> 379  
 <211> 18  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Sintético

<400> 379  
 caggacattg ccaattat 18

15 <210> 380  
 <211> 6  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

20 <220>  
 <223> Sintético

<400> 380

Gln Asp Ile Ala Asn Tyr  
 1 5

25 <210> 381  
 <211> 9  
 <212> ADN  
 <213> Secuencia artificial

30 <220>  
 <223> Sintético

35 <400> 381  
 gctgcatcc 9

40 <210> 382  
 <211> 3  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

45 <400> 382

# ES 2 816 645 T3

Ala Ala Ser  
1

5 <210> 383  
<211> 27  
<212> ADN  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Sintético  
  
<400> 383  
caacaatata atagaaagcc gtggacg 27

15 <210> 384  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

20 <220>  
<223> Sintético  
  
<400> 384

Gln Gln Tyr Asn Arg Lys Pro Trp Thr  
1 5

25 <210> 385  
<211> 1210  
<212> PRT  
<213> *Homo sapiens*  
  
30 <400> 385

ES 2 816 645 T3

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
1 5 10 15  
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
20 25 30  
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
35 40 45  
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
50 55 60  
Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
65 70 75 80  
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
85 90 95  
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
100 105 110  
Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
115 120 125  
Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
130 135 140  
His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
145 150 155 160  
Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
165 170 175  
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
180 185 190  
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln  
195 200 205  
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
210 215 220  
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
225 230 235 240  
Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
245 250 255  
Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
260 265 270  
Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
275 280 285  
Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
290 295 300  
Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
305 310 315 320  
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
325 330 335  
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
340 345 350  
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
355 360 365  
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
370 375 380  
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
385 390 395 400  
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
405 410 415  
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
420 425 430  
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
435 440 445

ES 2 816 645 T3

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800  
 Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925

ES 2 816 645 T3

Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe  
 1010 1015 1020  
 Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala  
 1025 1030 1035 1040  
 Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln  
 1045 1050 1055  
 Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp  
 1060 1065 1070  
 Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro  
 1075 1080 1085  
 Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser  
 1090 1095 1100  
 Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser  
 1105 1110 1115 1120  
 Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro  
 1125 1130 1135  
 Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp  
 1140 1145 1150  
 Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp  
 1155 1160 1165  
 Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn  
 1170 1175 1180  
 Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val  
 1185 1190 1195 1200  
 Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210

<210> 386  
 <211> 660  
 5 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Sintético

10 <400> 386

# ES 2 816 645 T3

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



ES 2 816 645 T3

			580					585					590		
Cys	His	Leu	Cys	His	Pro	Asn	Cys	Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro	Gly
			595				600					605			
Leu	Glu	Gly	Cys	Pro	Thr	Asn	Gly	Pro	Lys	Ile	Pro	Ser	Ile	Ala	Cys
	610					615					620				
Pro	Gly	Gly	Glu	Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Asp	Leu	Gly	Gly	Glu
625					630					635					640
Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Asp	Leu	Ser	Gly	His	His	His	His	His
				645					650					655	
His	Ser	Ser	Gly												
			660												

<210> 387  
 <211> 856  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

5

<400> 387

ES 2 816 645 T3

Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln  
 1 5 10 15  
 Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn  
 20 25 30  
 Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg  
 35 40 45  
 Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr  
 50 55 60  
 Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu  
 65 70 75 80  
 Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala  
 85 90 95  
 Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro  
 100 105 110  
 Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn  
 115 120 125  
 Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val  
 130 135 140  
 Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu  
 145 150 155 160  
 Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp  
 165 170 175  
 Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala  
 180 185 190  
 Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys  
 195 200 205  
 His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys  
 210 215 220  
 Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn  
 245 250 255  
 Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro  
 260 265 270  
 Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly  
 275 280 285  
 Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys  
 290 295 300  
 Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu  
 305 310 315 320  
 Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys

ES 2 816 645 T3

				325					330				335		
Asn	Cys	Thr	Ser	Ile	Ser	Gly	Asp	Leu	His	Ile	Leu	Pro	Val	Ala	Phe
			340					345					350		
Arg	Gly	Asp	Ser	Phe	Thr	His	Thr	Pro	Pro	Leu	Asp	Pro	Gln	Glu	Leu
		355					360					365			
Asp	Ile	Leu	Lys	Thr	Val	Lys	Glu	Ile	Thr	Gly	Phe	Leu	Leu	Ile	Gln
	370					375				380					
Ala	Trp	Pro	Glu	Asn	Arg	Thr	Asp	Leu	His	Ala	Phe	Glu	Asn	Leu	Glu
385					390					395					400
Ile	Ile	Arg	Gly	Arg	Thr	Lys	Gln	His	Gly	Gln	Phe	Ser	Leu	Ala	Val
				405					410					415	
Val	Ser	Leu	Asn	Ile	Thr	Ser	Leu	Gly	Leu	Arg	Ser	Leu	Lys	Glu	Ile
			420					425					430		
Ser	Asp	Gly	Asp	Val	Ile	Ile	Ser	Gly	Asn	Lys	Asn	Leu	Cys	Tyr	Ala
		435					440					445			
Asn	Thr	Ile	Asn	Trp	Lys	Lys	Leu	Phe	Gly	Thr	Ser	Gly	Gln	Lys	Thr
	450					455					460				
Lys	Ile	Ile	Ser	Asn	Arg	Gly	Glu	Asn	Ser	Cys	Lys	Ala	Thr	Gly	Gln
465					470					475					480
Val	Cys	His	Ala	Leu	Cys	Ser	Pro	Glu	Gly	Cys	Trp	Gly	Pro	Glu	Pro
				485					490					495	
Arg	Asp	Cys	Val	Ser	Cys	Arg	Asn	Val	Ser	Arg	Gly	Arg	Glu	Cys	Val
			500					505					510		
Asp	Lys	Cys	Asn	Leu	Leu	Glu	Gly	Glu	Pro	Arg	Glu	Phe	Val	Glu	Asn
		515					520					525			
Ser	Glu	Cys	Ile	Gln	Cys	His	Pro	Glu	Cys	Leu	Pro	Gln	Ala	Met	Asn
	530					535					540				
Ile	Thr	Cys	Thr	Gly	Arg	Gly	Pro	Asp	Asn	Cys	Ile	Gln	Cys	Ala	His
545					550					555					560
Tyr	Ile	Asp	Gly	Pro	His	Cys	Val	Lys	Thr	Cys	Pro	Ala	Gly	Val	Met
				565					570					575	
Gly	Glu	Asn	Asn	Thr	Leu	Val	Trp	Lys	Tyr	Ala	Asp	Ala	Gly	His	Val
			580					585					590		
Cys	His	Leu	Cys	His	Pro	Asn	Cys	Thr	Tyr	Gly	Cys	Thr	Gly	Pro	Gly
		595					600					605			
Leu	Glu	Gly	Cys	Pro	Thr	Asn	Gly	Pro	Lys	Ile	Pro	Ser	Ile	Ala	Glu
	610					615					620				
Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys	Pro	Ala
625					630						635				640
Pro	Asn	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Ile
				645					650					655	
Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Ile	Val	Thr	Cys	Val	Val
			660					665					670		
Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp	Phe	Val
		675					680						685		
Asn	Asn	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg	Glu	Asp
	690					695						700			
Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln
705					710					715					720
Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp
				725					730					735	
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val
			740					745					750		
Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr
		755					760					765			
Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu
	770					775					780				
Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr
785					790					795					800
Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr

ES 2 816 645 T3

805 810 815  
 Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu Arg Asn Ser Tyr  
 820 825 830  
 Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His His Thr Thr Lys  
 835 840 845  
 Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys  
 850 855

5 <210> 388  
 <211> 227  
 <212> PRT  
 <213> *Homo sapiens*

<400> 388

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 Asp Glu Leu 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  
 225

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un anticuerpo aislado, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une específicamente al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (hEGFR), en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende el par de secuencias de aminoácidos HCVR/ICVR de las SEQ ID NO: 130/138 y una región Fc de IgG1 humana.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2 para su uso en un método de inhibición del crecimiento tumoral.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el tumor se selecciona entre el grupo que consiste en un tumor renal, un tumor pancreático, un tumor de cabeza y cuello, un tumor de mama, un tumor de próstata, un tumor de colon, un tumor gástrico y un tumor ovárico, un tumor pulmonar y un tumor de piel.
- 20 5. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, y un segundo agente terapéutico, para su uso en un método de inhibición o atenuación del crecimiento tumoral en un sujeto, en donde el segundo agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a HER2, ErbB3, ErbB4, cMet, IGF1R, Ang2, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , o un antagonista de VEGF.
- 25 6. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2, para su uso en un método de inhibición o atenuación del crecimiento tumoral en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o la composición farmacéutica y un segundo agente terapéutico, en donde el segundo agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a HER2, ErbB3, ErbB4, cMet, IGF1R, Ang2, PDGFR- $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , o un antagonista de VEGF.
- 30 7. Un agente terapéutico para su uso en un método de inhibición o atenuación del crecimiento tumoral en un sujeto, en donde el agente terapéutico es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a HER2, ErbB3, ErbB4, cMet, IGF1R, Ang2, PDGFR - $\alpha$ , PDGFR- $\beta$ , o un antagonista de VEGF, y en donde el método comprende administrar al sujeto el agente terapéutico y el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de la reivindicación 2.