SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-041045- -00000-0000
Fecha: 2013-02-28 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **"INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07K 16/00**

71. SOLICITANTE **ABBVIE, INC**

DOMICILIO NORTH CHICAGO, ESTADO DE ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 28 FEB 2013

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-041045- -00000-0000
Fecha: 2013-02-28 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL-PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/US2011/046233	Fecha	02/08/11
Publicación Internacional No.	WO 2012/018790 A4	Fecha	09/02/12

3 (54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN:

"INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS"

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP

C07K 16/00

5 (71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
4.	**ABBVIE, INC**			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, Estados Unidos de América.	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	North Chicago	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO	Illinois	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	Estado de Delaware, Estados Unidos de América
PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América		

7 (72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	GHAYUR	Tariq	Estados Unidos de América
2.	LIU	Junjian	China
3.	ISAKSON	Peter C.	Estados Unidos de América

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	Massachusetts	Holliston	1. 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746, Estados Unidos de América.
		Shewsbury	2. 14 Crimson Drive, Shewsbury, MA 01545, Estados Unidos de América.
		Southborough	3. 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01610, Estados Unidos de América.

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 (74) ☒ **REPRESENTANTE** ☒ **APODERADO**

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE	ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215

DIRECCIÓN	Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO	3264270
CIUDAD	Bogotá	E-MAIL	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS	Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA	

Sbm

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	1. Estados Unidos de América	US	61/370,269	10/08/03
	2. Estados Unidos de América	US	61/377,134	10/08/26

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas	**Universidades públicas o privadas**	**Entidades sin ánimo de lucro**
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Colciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

14 COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO **N°** 13-0013674 **Fecha** 11-02-2013

15 FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL

Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)

ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado

16 ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: ~~4~~ 11
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 108
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 1
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☒ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.
14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: ____/____/____ AAAA MM DD	Recorrido:

Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1			
2			
3			
4	13-41045		
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	*Soporte Documental*
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

FOLIO 3

ANEXO CD

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0013674

Bogotá D.C., Febrero 11 de 2013 - 16:16:50

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	495400861	11/02/2013	8.328.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*-
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-041045- -00000-0000
Fecha: 2013-02-28 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-041045- -00000-0000

Fecha: 2013-02-28 16:58:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL

(ART. 19/PCT)

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Artículo 19 del PCT.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas diseñadas, métodos para elaborarlas y sus usos en la prevención, el diagnóstico y/o el tratamiento de enfermedades.

SECTOR: Industria biotecnológica, preparaciones médicas que contienen inmonuglobulinas con dominio variable dual útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y cronicas.

INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS

Referencia a solicitudes relacionadas

[001] Esta solicitud es una Solicitud No Provisional que invoca prioridad a la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° Acta: 61/370269, presentada el 3 de agosto de 2010, y a la Solicitud Provisional de los EE.UU. N° Acta. 61/377134, presentada el 26 de agosto de 2010, que se incorpora a la presente documentación a modo de referencia.

Campo

[002] Se proveen proteínas de unión multivalente y multiespecíficas que se unen a IL-1β y IL-17, métodos para hacerlas, y específicamente con sus usos en, el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y crónicas, cáncer, y otras enfermedades.

Antecedentes

[003] Las proteínas diseñadas, tales como anticuerpos multiespecíficos que se unen a dos o más antígenos son conocidas en el arte. Dichas proteínas de unión multiespecífica se pueden generar usando fusión celular, conjugación química, o técnicas de ADN recombinante.

[004] Los anticuerpos biespecíficos han sido producidos usando la tecnología cuadroma (véase Milstein, C. y A.C. Cuello (1983) Nature **305**(5934):537-40) en base a la fusión somática de dos líneas celulares de hibridoma diferentes que expresan anticuerpos monoclonales murinos (mAbs) con las especificidades deseadas del anticuerpo biespecifico. Debido al apareamiento al azar de dos cadenas pesadas y livianas de inmunoglobulinas (Ig) diferentes en la línea celular híbrido–hibridoma (o cuadroma) resultante, se

han generado hasta diez especies diferentes de Ig, de las cuales sólo una es el anticuerpo biespecífico funcional. La presencia de productos secundarios desapareados, y rendimientos de producción significativamente reducidos, indica que se requieren procedimientos sofisticados de purificación.

[005] Los anticuerpos biespecíficos también se pueden producir por conjugación química de dos mAbs diferentes (véase Staerz, U.D., et al. (1985) Nature **314**(6012): 628-31). Esta metodología no genera una preparación homogénea. Otras metodologías han usado la conjugación química de dos mAbs diferentes o fragmentos de anticuerpos más pequeños (véase Brennan, M., et al. (1985) Science **229**(4708): 81-3).

[006] Otro método usado para producir anticuerpos biespecíficos es el acoplamiento de dos anticuerpos parentales con un entrecruzador heterobifuncional, pero los anticuerpos biespecíficos resultantes sufren de una heterogeneidad molecular significativa debido a que la reacción del entrecruzador con los anticuerpos parentales no es dirigida a un sitio. Para obtener preparaciones más homogéneas de anticuerpos biespecíficos, se han entrecruzado químicamente dos fragmentos Fab diferentes por sus residuos cisteína bisagra de un modo dirigido a sitio (véase Glennie, M.J., et al. (1987) J. Immunol. **139**(7): 2367-75). Pero este método da como resultado fragmentos Fab'2, no la molécula IgG completa.

[007] Se han desarrollado una gran variedad de otros formatos de anticuerpo biespecífico recombinante (véase Kriangkum, J., et al. (2001) Biomol. Engin. **18**(2): 31-40). Entre ellos los más usados son las moléculas Fv de cadena única en tándem y diabodies [*anticuerpos divalentes*], y diferentes derivados de los mismos. Habitualmente, la construcción de estas moléculas

comienza a partir de dos fragmentos de Fv de cadena única (scFv) que reconocen diferentes antígenos (véase Economides, A.N., et al. (2003) Nat. Med. **9**(1): 47-52). Las moléculas scFv en tándem (taFv) representan un formato simple conectando solamente las dos moléculas scFv con un conector peptídico adicional. Los dos fragmentos presentes en estas moléculas scFv en tándem forman entidades de plegado separadas. Se pueden usar diferentes conectores para conectar los dos fragmentos scFv y conectores con una longitud de hasta 63 residuos (véase Nakanishi, K., et al. (2001) Ann. Rev. Immunol. **19**: 423-74). A pesar que los fragmentos scFv parentales se pueden expresar normalmente en forma soluble en bacterias, se observa con frecuencia, sin embargo, que las moléculas scFv en tándem forman agregados insolubles en bacterias. Por lo tanto, los protocolos de replegamiento o el uso de sistemas de expresión mamíferos se aplican de rutina para producir moléculas scFv en tándem solubles. En un estudio reciente, se informó la expresión *in vivo* en conejos o ganado transgénicos de un scFv en tándem dirigido contra CD28 y un proteoglicano asociado a melanoma (véase Gracie, J.A., et al. (1999) J. Clin. Invest. 104(10): 1393-401). En esta construcción, las dos moléculas scFv se conectaron por medio de un conector CH1 y se encontraron concentraciones séricas del anticuerpo biespecífico de hasta 100 mg/L. Se emplearon diferentes metodologías incluyendo variaciones del orden de los dominios o usando conectores intermedios con longitud o flexibilidad variable para permitir la expresión soluble en bacterias. Unos pocos estudios han informado recientemente la expresión de moléculas scFv en tándem solubles en bacterias (véase Leung, B.P., et al. (2000) J. Immunol. **164**(12): 6495-502; Ito, A., et al. (2003) J. Immunol. **170**(9): 4802-9; Karni, A., et al.

(2002) J. Neuroimmunol. 125(1-2): 134-40) usando tanto un conector muy corto Ala3 o conectores largos ricos en glicina/serina. En un estudio reciente, se empleó la expresión en fago de un repertorio de scFv en tándem conteniendo conectores intermedios al azar con una longitud de 3 ó 6 residuos para enriquecer aquellas moléculas que se producen en forma soluble y activa en bacterias. Esta metodología dio como resultado el aislamiento de una molécula scFv en tándem con un conector de 6 residuos aminoácido (véase Arndt, M. y J. Krauss (2003) Methods Mol. Biol. **207**: 305-21). No está claro si esta secuencia de conector representa una solución general para le expresión soluble de moléculas scFv en tándem. No obstante, este estudio demostró que la expresión en fagos de moléculas scFv en tándem en combinación con mutagénesis dirigida es una herramienta poderosa para enriquecer estas moléculas, que se pueden expresar en bacterias en una forma activa.

[008] Los diabodies biespecíficos (Db) utilizan el formato de diabody para la expresión. Los diabodies se producen a partir de fragmentos scFv por reducción de la longitud del conector que conecta el dominio VH y VL a aproximadamente 5 residuos (véase Peipp, M. y T. Valerius (2002) Biochem. Soc. Trans. **30**(4): 507-11). Esta reducción del tamaño del conector facilita la dimerización de dos cadenas polipeptídicas por apareamiento cruzado de los dominios VH y VL. Los diabodies biespecíficos son producidos por expresión de dos cadenas polipeptídicas con, tanto la estructura VHA-VLB y VHB-VLA (configuración VH-VL), o VLA-VHB y VLB-VHA (configuración VL-VH) en la misma célula. En el pasado se han producido una gran variedad de diabodies biespecíficos diferentes y la mayor parte de ellos son expresados en forma soluble en bacterias. Sin embargo, un estudio comparativo reciente demuestra

que la orientación del dominio variable puede influir en la expresión y formación de los sitios de unión activos (véase Mack, M. et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **92**(15): 7021-5). No obstante, la expresión soluble en bacterias representa una ventaja importante por sobre las moléculas scFv en tándem. Sin embargo, debido a que dos cadenas polipeptídicas diferentes se expresan en una única célula, se pueden producir homodímeros inactivos junto con heterodímeros activos. Esto hace necesario la implementación de pasos de purificación adicionales con el objetivo de obtener preparaciones homogéneas de diabodies biespecíficos. Una metodología para forzar la generación de diabodies biespecíficos es la producción de diabodies "botón en ojal" (véase Holliger, P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A **90**(14):6444-8.18). Esta metodología se demostró para un diabody biespecífico dirigido contra HER2 y CD3. Se introdujo una gran protuberancia en el dominio VH por intercambio de Val37 por Phe y Leu45 por Trp y se produjo un hueco complementario en el dominio VL por mutación de Phe98 a Met y Tyr87 a Ala, ya sea en los dominios variables de anti-HER2 o del anti-CD3. Por uso de esta metodología, se pudo aumentar la producción de diabodies biespecíficos de 72% por el diabody parental a más de 90% por el diabody "botón en ojal". Notablemente, los rendimientos de producción solo disminuyeron levemente como resultado de estas mutaciones. Sin embargo, se observó una reducción en la actividad de unión al antígeno para muchas construcciones analizadas. De esta manera, esta metodología bastante elaborada requiere el análisis de varias construcciones con el objetivo de identificar aquellas mutaciones que producen una molécula heterodimérica con actividad de unión alterada. Adicionalmente, dicha metodología requiere la modificación por mutación de la secuencia de

inmunoglobulina en la región constante, creando de este modo la forma no nativa o no natural de la secuencia del anticuerpo, que puede dar como resultado una inmunogeneicidad aumentada, estabilidad *in vivo* pobre, así como farmacocinética no deseada.

[009] Los diabodies de cadena única (scDb) representan una metodología alternativa para mejorar la formación de moléculas similares a diabody biespecífico (véase Holliger, P. y G. Winter (1997) Cancer Immunol. Immunother. 45(3-4): 128-30; Wu, A.M., et al. (1996) Immunotechnology 2(1): p. 21-36). Los diabodies de cadena única biespecíficos se producen por conexión de dos cadenas polipeptídicas formadoras de diabody con un conector intermedio adicional con una longitud de aproximadamente 15 residuos de aminoácidos. Consecuentemente, todas las moléculas con un peso molecular correspondiente a diabodies de cadena única monoméricos (entre 50 y 60 kDa) son biespecíficas. Muchos estudios han demostrado que los diabodies de cadena única biespecíficos se expresan en bacterias en forma soluble y activa con la mayor parte de las moléculas purificadas como monómeros (véase Holliger, P. y G. Winter (1997) Cancer Immunol. Immunother. 45(3-4): 128-30; Wu, A.M., et al. (1996) Immunotechnol. 2(1): 21-36; Pluckthun, A. y P. Pack (1997) Immunotechnol. 3(2): 83-105; Ridgway, J.B., et al. (1996) Protein Engin. 9(7): 617-21). Por lo tanto, los diabodies de cadena única combinan las ventajas de los scFvs en tándem (todos los monómeros son biespecíficos) y diabodies (expresión como solubles en bacterias).

[010] Se han fusionado diabodies más recientes a Fc para generar más moléculas similares a Ig, llamadas di-diabodies (véase Lu, D., et al. (2004) J. Biol. Chem. 279(4): 2856-65). Adicionalmente, se han descrito construcciones

de anticuerpos multivalentes que comprenden dos repeticiones Fab en la cadena pesada de una IgG y que unen cuatro moléculas de antígeno (véase WO 0177342A1, y Miller, K., et al. (2003) J. Immunol. **170**(9): 4854-61).

[011] Existe una necesidad en el arte por proteínas de unión multiespecífica mejorada que unan dos o más antígenos. La Solicitud de Patente de los EE.UU. Nro. 7612181 provee una nueva familia de proteínas de unión que unen dos o más antígenos con alta afinidad, las cuales son llamadas inmunoglobulinas con dominio variable dual (DVD-Ig™). La presente divulgación provee otras nuevas proteínas de unión que unen dos o más antígenos.

Síntesis

[012] Se proveen proteínas de unión multivalentes con capacidad de unir dos o más antígenos. También se provee una nueva familia de proteínas de unión con capacidad de unir dos o más antígenos con alta afinidad.

[013] En una forma de realización, se provee una proteína de unión que comprende una cadena polipeptídica, donde una cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, C es un dominio constante, X1 representa un aminoácido o un polipéptido, X2 representa una región Fc, y n es 0 ó 1. En una forma de realización, VD1 y VD2 en la proteína de unión son dominios variables de cadena pesada. En otra forma de realización, el dominio variable de cadena pesada es un dominio variable de cadena pesada murino, un dominio variable de cadena pesada humano, un dominio variable de cadena pesada de CDR injertada, o un dominio variable de cadena pesada humanizado. En aun otra forma de realización, VD1 y VD2 se unen al mismo

antígeno. En otra forma de realización, VD1 y VD2 unen antígenos diferentes. En aun otra forma de realización, C es un dominio constante de cadena pesada. Por ejemplo, X1 es un conector con la condición de que X1 no es CH1. Por ejemplo, X1 es AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID N°: 1); AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 2); AKTTPKLGG (SEQ ID N°: 3); SAKTTPKLGG (SEQ ID N°: 4); SAKTTP (SEQ ID N°: 5); RADAAP (SEQ ID N°: 6); RADAAPTVS (SEQ ID N°: 7); RADAAAAGGPGS (SEQ ID N°: 8); RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID N°: 9); SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 10); ADAAP (SEQ ID N°: 11); ADAAPTVSIFPP (SEQ ID N°: 12); TVAAP (SEQ ID N°: 13); TVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 14); QPKAAP (SEQ ID N°: 15); QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID N°: 16); AKTTPP (SEQ ID N°: 17); AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID N°: 18); AKTTAP (SEQ ID N°: 19); AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID N°: 20); ASTKGP (SEQ ID N°: 21); ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 22), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 23); GENKVEYAPALMALS (SEQ ID N°: 24); GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID N°: 25); GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID N°: 26) ; TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 27); o ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 28). En una forma de realización, X2 es una región Fc. En otra forma de realización, X2 es una región Fc variante.

[014] En una forma de realización la proteína de unión descrita en la presente documentación comprende una cadena, en donde la cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de

cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un conector con la condición de que no es CH1, y X2 es una región Fc.

[015] En una forma de realización, VD1 y VD2 en la proteína de unión son dominios variables de cadena liviana. En otra forma de realización, el dominio variable de cadena liviana es un dominio variable de cadena liviana murino, un dominio variable de cadena liviana humano, un dominio variable de cadena liviana de CDR injertada, o un dominio variable de cadena liviana humanizado. En una forma de realización, VD1 y VD2 se unen al mismo antígeno. En otra forma de realización, VD1 y VD2 unen antígenos diferentes. En una forma de realización, C es un dominio constante de cadena liviana. En otra forma de realización, X1 es un conector con la condición de que X1 no es CL1. En una forma de realización, X1 es AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID N°: 1); AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 2); AKTTPKLGG (SEQ ID N°: 3); SAKTTPKLGG (SEQ ID N°: 4); SAKTTP (SEQ ID N°: 5); RADAAP (SEQ ID N°: 6); RADAAPTVS (SEQ ID N°: 7); RADAAAAGGPGS (SEQ ID N°: 8); RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID N°: 9); SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 10); ADAAP (SEQ ID N°: 11); ADAAPTVSIFPP (SEQ ID N°: 12); TVAAP (SEQ ID N°: 13); TVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 14); QPKAAP (SEQ ID N°: 15); QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID N°: 16); AKTTPP (SEQ ID N°: 17); AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID N°: 18); AKTTAP (SEQ ID N°: 19); AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID N°: 20); ASTKGP (SEQ ID N°: 21); ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 22) GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 23); GENKVEYAPALMALS (SEQ ID N°: 24); GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID N°: 25); GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID N°: 26) ; TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 27); o

ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 28). En una forma de realización, la proteína de unión no comprende X2.

[016] En una forma de realización, tanto la cadena pesada variable así como la liviana variable comprenden el mismo conector. En otra forma de realización, la cadena pesada variable y la liviana variable comprende diferentes conectores. En otra forma de realización, tanto la cadena pesada variable así como la liviana variable comprenden un conector corto (aproximadamente 6 aminoácidos). En otra forma de realización, tanto la cadena pesada variable así como la liviana variable comprenden un conector largo (mayor a 6 aminoácidos). En otra forma de realización, la cadena pesada variable comprende un conector corto y la cadena liviana variable comprende un conector largo. En otra forma de realización, la cadena pesada variable comprende un conector largo y la cadena liviana variable comprende un conector corto.

[017] En una forma de realización la proteína de unión descrita en la presente documentación comprende una cadena polipeptídica, en donde dicha cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana, VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana, C es un dominio constante de cadena liviana, X1 es un conector con la condición de que no es CH1, y X2 no comprende una región Fc.

[018] En otra forma de realización, se provee una proteína de unión que comprende dos cadenas polipeptídicas, en donde dicha primera cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de

cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un conector con la condición de que no es CH1, y X2 es una región Fc; y dicha segunda cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana, VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana, C es un dominio constante de cadena liviana, X1 es un conector con la condición de que no es CH1, y X2 no comprende una región Fc. En una forma de realización particular, la proteína de unión con Dominio Variable Dual (DVD) comprende cuatro cadenas polipeptídicas en donde las dos primeras cadenas polipeptídicas comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, respectivamente en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada, VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada, C es un dominio constante de cadena pesada, X1 es un conector con la condición de que no es CH1, y X2 es una región Fc; y las dos segundas cadenas polipeptídicas comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n respectivamente, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana, VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana, C es un dominio constante de cadena liviana, X1 es un conector con la condición de que no es CH1, y X2 no comprende una región Fc. Dicha proteína con Dominio Variable Dual (DVD) tiene cuatro sitios de unión al antígeno.

[019] En otra forma de realización las proteínas de unión descritas en la presente documentación tienen la capacidad de unirse a uno o más blancos. Por consiguiente, en algunas formas de realización, las proteínas de unión comprenden al menos dos secuencias de dominios variables (por ejemplo, VD1 y VD2) capaces de unirse a por lo menos dos blancos diferentes. En algunas formas de realización, VD1 y VD2 se seleccionan de manera independiente.

Por ello, en algunas formas de realización, VD1 y VD2 comprenden la misma SEQ ID N° y, en otras formas de realización, VD1 y VD2 comprenden diferentes SEQ ID N°.

[020] En otra forma de realización las proteínas de unión descritas en la presente documentación se unen a uno o más blancos. En una forma de realización, el blanco se selecciona entre citoquinas, proteínas de superficie celular, enzimas y receptores. En otra forma de realización, la proteína de unión modula una función biológica de uno o más blancos. En otra forma de realización, la proteína de unión neutraliza uno o más blancos. En aún otra forma de realización, la citoquina es una linfoquina, monoquina, hormona polipeptídica, receptor o marcador tumoral. Por ejemplo, en algunas formas de realización, la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a dos o más de los siguientes blancos: IL-1β (sec. 1), IL-1β (sec. 2), IL-1β (sec. 3), IL-1β (sec. 4), IL-1β (sec. 5), IL-17 (sec. 1), IL-17 (sec. 2), or IL-17 (sec. 3).

[021] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 50 o SEQ ID N° 52; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 51 o SEQ ID N° 53. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N°50 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 51. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 52 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 53.

[022] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 54 o SEQ ID N° 56; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 55 o SEQ ID N° 57. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 54 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 55. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 56 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 57.

[023] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 58 o SEQ ID N° 60; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 59 o SEQ ID N° 61. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 58 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 59. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 60 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 61.

[024] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 62 o SEQ ID N° 64; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 63 o SEQ ID N° 65. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 62 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 63. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 64 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 65.

[025] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 66 o SEQ ID N° 68; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 67 o SEQ ID N° 69. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 66 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 67. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 68 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 69.

[026] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 70 o SEQ ID N° 72; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 71 o SEQ ID N° 73. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 70 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 71. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 72 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 73.

[027] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 74 o SEQ ID N° 76; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 75 o SEQ ID N° 77. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 74 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 75. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 76 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 77.

[028] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 78 o SEQ ID N° 80; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 79 o SEQ ID N° 81. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 78 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 79. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 80 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 81.

[029] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 4) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 82 o SEQ ID N° 84; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 83 o SEQ ID N° 85. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 82 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 83. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 84 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 85.

[030] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 86 o SEQ ID N° 88; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 87 o SEQ ID N° 89. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 86 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 87. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 88 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 89.

[031] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 90 o SEQ ID N° 92; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 91 o SEQ ID N° 93. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 90 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 91. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 92 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 93.

[032] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 94 o SEQ ID N° 96; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 95 o SEQ ID N° 97. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 94 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 95. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 96 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 97.

[033] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 98 o SEQ ID N° 100; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 99 o SEQ ID N° 101. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 98 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 99. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 100 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 101.

[034] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 102 o SEQ ID N° 104; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 103 o SEQ ID N° 105. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 102 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 103. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 104 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 105.

[035] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 106 o SEQ ID N° 108; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 107 o SEQ ID N° 109. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 106 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 107. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 108 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 109.

[036] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 110 o SEQ ID N° 112; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 111 o SEQ ID N° 113. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N°110 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 111. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 112 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 113.

[037] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 114 o SEQ ID N° 116; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 115 o SEQ ID N° 117. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 114 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 115. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 116 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 117.

[038] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 118 o SEQ ID N° 120; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 119 o SEQ ID N° 121. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 118 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 119. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 120 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 121.

[039] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 122 o SEQ ID N° 124; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 123 o SEQ ID N° 125. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 122 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 123. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 124 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 125.

[040] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 126 o SEQ ID N° 128; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 127 o SEQ ID N° 129. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 126 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 127. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 128 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 129.

[041] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 130 o SEQ ID N° 132; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 131 o SEQ ID N° 133. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 130 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 131. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 132 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 133.

[042] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 134 o SEQ ID N° 136; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 135 o SEQ ID N° 137. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 134 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 135. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 136 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 137.

[043] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 138 o SEQ ID N° 140; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 139 o SEQ ID N° 141. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 138 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 139. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 140 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 141.

[044] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 4) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 142 o SEQ ID N° 144; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 143 o SEQ ID N° 145. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 142 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 143. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 144 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 145.

[045] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 146 o SEQ ID N° 148; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 147 o SEQ ID N° 149. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 146 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 147. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 148 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 149.

[046] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 150 o SEQ ID N° 152; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 151 o SEQ ID N° 153. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 150 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 151. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 152 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 153.

[047] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 154 o SEQ ID N° 156; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 155 o SEQ ID N° 157. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 154 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 155. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 156 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 157.

[048] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 158 o SEQ ID N° 160; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 159 o SEQ ID N° 161. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 158 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 159. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 160 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 161.

[049] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 162 o SEQ ID N° 164; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 163 o SEQ ID N° 165. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 162 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 163. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 164 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 165.

[050] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 166 o SEQ ID N° 168; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 167 o SEQ ID N° 169. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 166 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 167. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 168 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 169.

[051] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 170 o SEQ ID N° 172; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 171 o SEQ ID N° 173. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N°170 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 171. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 172 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 173.

[052] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 174 o SEQ ID N° 176; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 175 o SEQ ID N° 177. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 174 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 175. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 176 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 177.

[053] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 178 o SEQ ID N° 180; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 179 o SEQ ID N° 181. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 178 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 179. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 180 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 181.

[054] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 182 o SEQ ID N° 184; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 183 o SEQ ID N° 185. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 182 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 183. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 184 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 185.

[055] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 186 o SEQ ID N° 188; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 187 o SEQ ID N° 189. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 186 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 187. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 188 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 189.

[056] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 190 o SEQ ID N° 192; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 191 o SEQ ID N° 193. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 190 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 191. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 192 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 193.

[057] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 194 o SEQ ID N° 196; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 195 o SEQ ID N° 197. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 194 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 195. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 196 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 197.

[058] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 198 o SEQ ID N° 200; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 199 o SEQ ID N° 201. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 198 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 199. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 200 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 201.

[059] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 4) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 202 o SEQ ID N° 204; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 203 o SEQ ID N° 205. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 202 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 203. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 204 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 205.

[060] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 206 o SEQ ID N° 208; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 207 o SEQ ID N° 209. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 206 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 207. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 208 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 209.

[061] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 210 o SEQ ID N° 212; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 211 o SEQ ID N° 213. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 210 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 211. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 212 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 213.

[062] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 214 o SEQ ID N° 216; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 215 o SEQ ID N° 217. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 214 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 215. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 216 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 217.

[063] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 218 o SEQ ID N° 220; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 219 o SEQ ID N° 221. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 218 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 219. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 220 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 221.

[064] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 222 o SEQ ID N° 224; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 223 o SEQ ID N° 225. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 222 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 223. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 224 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 225.

[065] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 226 o SEQ ID N° 228; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 227 o SEQ ID N° 229. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 226 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 227. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 228 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 229.

[066] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 230 o SEQ ID N° 232; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 231 o SEQ ID N° 233. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N°230 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 231. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 232 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 233.

[067] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 234 o SEQ ID N° 236; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 235 o SEQ ID N° 237. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 234 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 235. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 236 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 237.

[068] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 238 o SEQ ID N° 240; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 239 o SEQ ID N° 241. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 238 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 239. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 240 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 241.

[069] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 242 o SEQ ID N° 244; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 243 o SEQ ID N° 245. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 242 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 243. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 244 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 245.

[070] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 246 o SEQ ID N° 248; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 247 o SEQ ID N° 249. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 246 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 247. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 248 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 249.

[071] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 250 o SEQ ID N° 252; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 251 o SEQ ID N° 253. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 250 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 251. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 252 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 253.

[072] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 254 o SEQ ID N° 256; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 255 o SEQ ID N° 257. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 254 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 255. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 256 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 257.

[073] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 258 o SEQ ID N° 260; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 259 o SEQ ID N° 261. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 258 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 259. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 260 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 261.

[074] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 4) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 262 o SEQ ID N° 264; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 263 o SEQ ID N° 265. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 262 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 263. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 264 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 265.

[075] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 266 o SEQ ID N° 268; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 267 o SEQ ID N° 269. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 266 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 267. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 268 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 269.

[076] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 270 o SEQ ID N° 272; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 271 o SEQ ID N° 273. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 270 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 271. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 272 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 273.

[077] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 274 o SEQ ID N° 276; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 275 o SEQ ID N° 277. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 274 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 275. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 276 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 277.

[078] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 278 o SEQ ID N° 280; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 279 o SEQ ID N° 281. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 278 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 279. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 280 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 281.

[079] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 282 o SEQ ID N° 284; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 283 o SEQ ID N° 285. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 282 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 283. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada

de SEQ ID N° 284 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 285.

[080] En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada SEQ ID N° 286 o SEQ ID N° 288; y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana SEQ ID N° 287 o SEQ ID N° 289. En una forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 286 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 287. En otra forma de realización, la proteína de unión con capacidad de unir IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) tiene una orientación inversa y comprende una secuencia de aminoácidos DVD de cadena pesada de SEQ ID N° 288 y una secuencia de aminoácidos DVD de cadena liviana de SEQ ID N° 289.

[081] En otra forma de realización, se provee una proteína de unión que comprende una cadena polipeptídica, en donde dicha cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde; VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de un anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto del primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena pesada; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n es una región Fc, en donde dicho (X2)n está

presente o ausente. En una forma de realización, la región Fc está ausente en la proteína de unión.

[082] En otra forma de realización, se provee una proteína de unión que comprende una cadena polipeptídica, en donde dicha cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde; VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de un anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto del primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena liviana; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n no comprende una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente. En una forma de realización, (X2)n está ausente de la proteína de unión.

[083] En otra forma de realización la proteína de unión comprende una primera y segunda cadena polipeptídica, en donde dicha primera cadena polipeptídica comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de un primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto del primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena pesada; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n es una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente; y en donde dicha segunda cadena

polipeptídica comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de un primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto del primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena liviana; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n no comprende una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente. En otra forma de realización, la proteína de unión comprende dos primeras cadenas polipeptídicas y dos segundas cadenas polipeptídicas. En aun otra forma de realización, (X2)n está ausente del segundo polipéptido. En aun otra forma de realización, la región Fc, si está presente en el primer polipéptido es la secuencia nativa de la región Fc o una secuencia variante de la región Fc. En aun otra forma de realización, la región Fc es una región Fc de una IgG1, una región Fc de una IgG2, una región Fc de una IgG3, una región Fc de una IgG4, una región Fc de una IgA, una región Fc de una IgM, una región Fc de una IgE, o una región Fc de una IgD.

[084] En otra forma de realización la proteína de unión de la invención es una DVD-Ig con capacidad de unir dos antígenos que comprenden cuatro cadenas polipeptídicas, en donde, la primera y tercera cadena polipeptídica comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde,VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de un primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de un segundo anticuerpo parental o

porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto que el primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena pesada; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n es una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente; y en donde la segunda y cuarta cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de un primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto que el primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena liviana; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n no comprende una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente.

[085] La invención provee un método para elaborar una proteína de unión DVD-Ig por preselección de los anticuerpos parentales. En una forma de realización, el método para hacer una Inmunoglobulina con Dominio Variable Dual con capacidad de unir dos antígenos comprende los pasos de a) obtener un primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, con capacidad de unir un primer antígeno; b) obtener un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, con capacidad de unir un segundo antígeno; c) construir una primera y tercera cadena polipeptídica, cada una de las cuales comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde, VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un

segundo dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de dicho segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto que el primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena pesada; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n es una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente; d) construir una segunda y cuarta cadena polipeptídica, cada una de las cuales comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde, VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de dicho segundo anticuerpo parental o porción de unión a antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto que el primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena liviana; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n no comprende una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente; e) expresar dicha primera, segunda, tercera y cuarta cadenas polipeptídicas; de modo que se genera una molécula de DVD-Ig con capacidad de unir dicho primer y segundo antígeno.

[086] En aun otra forma de realización, la invención provee un método para generar una molécula de DVD-Ig con capacidad de unir dos antígenos con propiedades deseadas que comprende los pasos de a) obtener un primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, con capacidad de unir un primer antígeno y poseer al menos una propiedad deseada exhibida por la molécula de DVD-Ig; b) obtener un segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, con capacidad de unir un segundo

antígeno y poseer al menos una propiedad deseada exhibida por la molécula de DVD-Ig; c) construir una primera y tercera cadena polipeptídica que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde; VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada obtenido a partir de dicho segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto que el primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena pesada; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n es una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente; d) construir una segunda y cuarta cadena polipeptídica que comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde; VD1 es un primer dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo; VD2 es un segundo dominio variable de cadena liviana obtenido a partir de dicho segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, que puede ser igual o distinto que el primer anticuerpo parental; C es un dominio constante de cadena liviana; (X1)n es un conector con la condición de que no es CH1, en donde dicho (X1)n está presente o ausente; y (X2)n no comprende una región Fc, en donde dicho (X2)n está presente o ausente; e) expresar dicha primera, segunda, tercera y cuarta cadena polipeptídica; de modo tal que se genera una Inmunoglobulina con Dominio Variable Dual con capacidad de unir dicho primer y dicho segundo antígeno con propiedades deseadas.

[087] En una forma de realización, el VD1 de la primera y segunda cadena polipeptídica descrito en la presente documentación se obtienen del

mismo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo. En otra forma de realización, el VD1 de la primera y segunda cadena polipeptídica descritos en la presente documentación se obtienen de diferentes anticuerpos parentales o porciones de unión al antígeno de los mismos. En otra forma de realización, el VD2 de la primera y segunda cadena polipeptídica descritos en la presente documentación se obtienen a partir del mismo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo. En otra forma de realización, el VD2 de la primera y segunda cadena polipeptídica descrito en la presente documentación se obtiene de diferentes anticuerpos parentales o porciones de unión al antígeno del mismo.

[088] En una forma de realización el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, y el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, son el mismo anticuerpo. En otra forma de realización el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, y el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, son anticuerpos diferentes.

[089] En una forma de realización el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une al primer antígeno y el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une al segundo antígeno. En una forma de realización particular, el primero y segundo antígeno son el mismo antígeno. En otra forma de realización, los anticuerpos parentales unen diferentes epitopes en el mismo antígeno. En otra forma de realización el primer y segundo antígeno son antígenos diferentes. En otra forma de realización, el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une al primer antígeno con una potencia diferente de la

potencia con la cual el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une al segundo antígeno. En aun otra forma de realización, el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une al primer antígeno con una afinidad diferente de la afinidad con la cual el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une al segundo antígeno.

[090] En otra forma de realización el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, y el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se seleccionan del grupo formado por, anticuerpo humano, anticuerpo con CDR injertada, y anticuerpo humanizado. En una forma de realización, las porciones de unión al antígeno se seleccionan del grupo formado por un fragmento Fab, un fragmento F(ab')2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, un fragmento dAb, una región aislada determinante de complementariedad (CDR), un anticuerpo de única cadena, y diabodies.

[091] En otra forma de realización la proteína de unión posee al menos una propiedad deseada exhibida por el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, o el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo. Como alternativa, el primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo y el segundo anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo posee al menos una propiedad deseada exhibida por la Inmunoglobulina con Dominio Variable Dual. En una forma de realización, la propiedad deseada se selecciona de uno o más

parámetros del anticuerpo. En otra forma de realización, los parámetros del anticuerpos son especificidad por el antígeno, afinidad por el antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epitope, estabilidad, solubilidad, eficacia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada de tejido, o unión al antígeno ortólogo. En una forma de realización, la proteína de unión es multivalente. En otra forma de realización, la proteína de unión es multiespecífica. Las proteínas de unión multivalentes y o multiespecíficas descritas en la presente documentación tienen propiedades deseadas particularmente para una perspectiva terapéutica. Por ejemplo, la proteína de unión multivalente y o multiespecifica puede (1) ser internalizada (y/o catabolizada) más rápido que un anticuerpo bivalente por una célula que expresa un antígeno al cual los anticuerpos se unen; (2) ser un anticuerpo agonista; y/o (3) inducir la muerte celular y/o apoptosis de una célula que expresa un antígeno al cual el anticuerpo multivalente se une. El "anticuerpo parental" que provee al menos una especificidad de unión al antígeno de las proteínas de unión multivalentes y o multiespecificas puede ser uno que sea internalizado (y/o catabolizado) por una célula que expresa un antígeno al cual se une el anticuerpo; y/o puede ser un agonista, anticuerpo inductor de muerte celular, y/o inductor de apoptosis, y la proteína de unión multivalente y o multiespecífica tal como se describe en la presente documentación puede mostrar mejora(s) en una o más de estas propiedades. Más aun, el anticuerpo parental puede carecer de una o más de estas propiedades, pero puede proveerlas cuando se construye como una proteína de unión multivalente tal como se describe en la presente documentación.

[092] En otra forma de realización, la proteína de unión tiene una constante de asociación (K_{on}) a uno o más blancos de al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^1$ aproximadamente; al menos $10^3M^{-1}s^1$ aproximadamente; al menos $10^4M^{-1}s^1$ aproximadamente; al menos $10^5M^{-1}s^1$ aproximadamente; o al menos $10^6M^{-1}s^1$ aproximadamente, medida por resonancia de plasmón superficial. En una forma de realización, la proteína de unión de la invención tiene una constante velocidad de asociación (Kon) a uno más blancos entre $10^2M^{-1}s^{-1}$ y $10^3M^{-1}s^{-1}$; entre $10^3M^{-1}s^{-1}$ y $10^4M^{-1}s^{-1}$; entre $10^4M^{-1}s^{-1}$ y $10^5M^{-1}s^{-1}$; o entre $10^5M^{-1}s^{-1}$ y $10^6M^{-1}s^{-1}$, según se midió por resonancia de plasmón superficial.

[093] En otra forma de realización la proteína de unión tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) de uno o más blancos de: al menos aproximadamente $10^{-3}s^1$; al menos aproximadamente $10^{-4}s^1$; al menos aproximadamente $10^{-5}s^1$; o al menos aproximadamente $10^{-6}s^1$, según se midió por resonancia de plasmón superficial. . En una forma de realización, la proteína de unión de la invención tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) a uno más blancos de entre aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$ y aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; de entre aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$ y aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; de entre aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$ y aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, según se midió por resonancia de plasmón superficial.

[094] En otra forma de realización la proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) de uno o más blancos de: : al menos aproximadamente 10^{-7} M; al menos aproximadamente 10^{-8} M; al menos aproximadamente 10^{-9} M; al menos aproximadamente 10^{-10} M; al menos

aproximadamente 10^{-11} M; al menos aproximadamente 10^{-12} M; y como máximo aproximadamente 10^{-13} M. En una forma de realización, la proteína de unión de la invención tiene una constante de disociación (K_D) a sus blancos de entre aproximadamente 10^{-7} M y aproximadamente 10^{-8} M; de entre aproximadamente 10^{-8} M y aproximadamente 10^{-9} M; de entre aproximadamente 10^{-9} M y aproximadamente 10^{-10} M; de entre aproximadamente 10^{-10} y aproximadamente 10^{-11} M; de entre aproximadamente 10^{-11} M y aproximadamente 10^{-12} M; de entre aproximadamente 10^{-12} y aproximadamente M 10^{-13} M.

[095] En otra forma de realización, la proteína de unión que se describe en la presente es un conjugado que comprende además un agente seleccionado del grupo que consiste en una molécula de inmunoadhesión, un agente de diagnóstico por imágenes, un agente terapéutico y un agente citotóxico. En una forma de realización, el agente para determinar imágenes es una marca radioactiva, una enzima, una marca fluorescente, una marca luminiscente, una marca bioluminiscente, una marca magnética y biotina. En otra forma de realización, el agente para el diagnóstico por imágenes es una radiomarca que consiste en ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho y ^{153}Sm. En aún otra forma de realizaicón, el agente terapéutico o citotóxico es un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina o un agente apoptótico.

[096] En otra forma de realización, la proteína de unión que se describe en la presente es una proteína de unión cristalizada y existe como un cristal. En una forma de realización, el cristal es un cristal farmacéutico de liberación

controlada libre de vehículos. En aún otra forma de realización, las proteínas de unión cristalizadas tienen una vida media *in vivo* más larga que la contraparte soluble de dicha proteína de unión. En aún otra forma de realización, la proteína de unión cristalizada retiene su actividad biológica.

[097] En otra forma de realización, la proteína de unión que se describe en la presente está glicosilada. Por ejemplo, la glicosilación sigue un patrón de glicosilación humano.

[098] Se provee un ácido nucleico aislado que codifica cualquiera de las proteínas de unión que se describen en la presente documentación. Una forma de realización adicional provee un vector que comprende al ácido nucleico aislado descripto en la presente, donde dicho vector se selecciona del grupo formado por ADNpc; pTT (Durocher et al., *Nucleic Acids Research* 2002, Vol 30, Nº 2); pTT3 (pTT con múltiples sitios de clonación adicionales; pEFBOS (Mizushima, S. y Nagata, S., (1990) *Nucleic Acids Research* Vol 18, Nº 17); pBV; pJV; pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO y pBJ. En una forma de realización, el vector es un vector que se describe en la publicación de Patente de los EE.UU. N°: 2009/0239259.

[099] En otro aspecto, se transforma una célula huésped con el vector descripto en la presente. En una forma de realización, la célula huésped es una célula procariótica. En otra forma de realización, la célula huésped es *E. coli*. En una forma de realización asociada, la célula huésped es una célula eucariótica. En otra forma de realización, la célula eucariota se selecciona del grupo formado por una célula protista, una célula animal, una célula vegetal y una célula fúngica. En aún otra forma de realización, la célula huésped es una célula de mamífero incluyendo, sin limitaciones, CHO, COS; NS0, SP2,

PER.C6; o una célula fúngica tal como *Saccharomyces cerevisiae*; o una célula de insecto tal como Sf9.

[0100] En una forma de realización, dos o más DVD-Ig, por ejemplo, con distintas especificidades, se producen en una sola célula huésped recombinante. Por ejemplo, la expresión de una mezcla de anticuerpos ha sido denominada Oligoclonics™ (Merus B.V., Países Bajos), Patentes de los EEUU Nº 7262028 y 7429486. 7,262,028; 7,429,486.

[0101] Se provee un método para producir una proteína de unión que se describe en la presente documentación, que comprende cultivar cualquiera de las células huésped que también se describen en la presente en un medio de cultivo, bajo condiciones apropiadas para producir la proteína de unión. En una forma de realización, 50%-75% de la proteína de unión producida con este método es una proteína de unión tetravalente con especificidad dual. En una forma de realización particular, 75%-90% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente con especificidad dual. En una forma de realización particular, 90%-95% de la proteína de unión producida con este método es una proteína de unión tetravalente con especificidad dual.

[0102] En una forma de realización, se provee una composición para administrar una proteína de unión, donde la composición comprende una formulación que a su vez comprende una proteína de unión cristalizada, tal como se describe en la presente, y un ingrediente; y al menos un vehículo polimérico. En otra forma de realización, el vehículo polimérico comprende uno o más polímeros ianoacrilatos), poli(aminoácidos), poli(anhídridos), poli(depsipéptido), poli(ésteres), ácido poli(láctico), ácido poli(láctico-co-glicólico) o PLGA, poli(b-hidroxibutirato), poli(caprolactona), poli(dioxanona);

poli(etilenglicol), poli((hidroxipropil)metacrllamida, poli[(organo)fosfaceno], poli(ortoésteres), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidona), copolímeros de anhídrido maleico-alquilvinil éter, polioles plurónicos, albúmina, alginato, celulosa y derivados de celulosa, colágeno, fibrina, gelatina, ácido hialurónico, oligosacáridos, glucaminoglucanos, polisacáridos, mezclas o copolímeros de los mismos. En algunas formas de realización, el ingrediente es albúmina, sacarosa, trehalosa, lactitol, gelatina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, metoxipolietilenglicol o polietilenglicol. Otra forma de realización provee un método de tratamiento de un mamífero que comprende el paso de administrarle al mamífero una cantidad eficaz de la composición descripta en la presente.

[0103] Se provee una composición farmacéutica que comprende una proteína de unión tal como se describe en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra forma de realización, la composición farmacéutica comprende al menos un agente terapéutico adicional para tratar un trastorno. En algunas formas de realización, el agente adicional es: un agente terapéutico, un agente para determinar imágenes, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis (incluyendo, sin limitaciones, un anticuerpo anti-VEGF o VEGF-trap); un inhibidor de quinasa (incluyendo, sin limitaciones, un inhibidor de KDR y TIE-2); un bloqueante de moléculas de co-estimulación (incluyendo, sin limitaciones, anti-B7.1, anti-B7.2, CTLA4-Ig, anti-CD20); un bloqueante de moléculas de adhesión (incluyendo, sin limitaciones, un anticuerpo anti-LFA-1, un anticuerpo anti-E/L selectina, un inhibidor de moléculas pequeñas); anticuerpo anti-citoquina o un fragmento funcional de éste (incluyendo, sin limitaciones, anticuerpos anti-IL-18, anti-TNF, anti-IL-6/receptor de citoquina); metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; marca o

informante detectable; un antagonista de TNF; un antirreumático; un relajante muscular, un narcótico, una droga antiinflamatoria no esteroidal (NSAID), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueante neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteriode, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona del crecimiento, una droga de reemplazo hormonal, un radiofármaco, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, una medicación para el asma, un agonista beta, un esteroide inhalado, una epinefrina o un análogo, una citoquina o un antagonista de citoquina.

[0104] Se provee un método para tratar un sujeto humano que sufre un trastorno donde el blanco o los blancos que se pueden unir a la proteína de unión que se describe en la presente son perjudiciales, que comprende administrarle al sujeto humano una proteína de unión que se describe en la presente documentación, de manera de inhibir la actividad del blanco o los blancos en el sujeto humano, y aliviar uno o más de los síntomas o efectuar el tratamiento. Por ejemplo, el trastorno es artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatoria, diabetes mellitus dependiente de insulina, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis, escleroderma, enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de transplante de órganos, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con el transplante de órganos, sarcoidosis, ateroesclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome

nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, uveítis, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, formas malignas, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, enfermedad de Addison, esporádica, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria de adultos (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, espondiloartropatía, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad bullosa autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliácea, penfigoide, enfermedad por IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis miálgica/enfermedad *Royal Free*, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, síndrome de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, hepatitis B, hepatitis C, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, esterilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, pneumonitis intersticial, enfermedad

pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo mixtas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémicas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad de Sjogren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterans, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (hepatitis autoinmune o lupoide clásica), hepatitis autoinmune tipo-2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmune, resistencia a insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, esterilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a una enfermedad del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still,

esclerosis sistémica, síndrome de Sjorgren, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune bocioso (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixedema primaria, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo, enfermedad hepática aguda, enfermedad hepática crónica, cirrosis alcohólica, daño hepático inducido por alcohol, colestasis, enfermedad hepática idiosincrática, hepatitis inducida por drogas, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos grupo B (GBS), trastornos mentales (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por tipo Th2 y tipo Th1, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), y distintos tipos de cáncer tales como cáncer de pulmón, mama, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y rectal y formas malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), abetalipoproteinemia, acrocianosis, aguda y procesos parasitarios o infecciosos crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia del SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo a aloinjertos, déficit de alfa-1-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina pectoris, degeneración de células del asta anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), taquicardia auricular, bloqueo aurículoventricular, linfoma de células B, rechazo

de injerto óseo, rechazo de transplante de médula ósea (BMT), bloqueo de ramas de haz de His, linfoma de Burkitt, acidez estomacal, arritmias cardiacas, síndrome de *atontamiento* cardiaco, tumores cardiacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación a una derivación [*bypass*] cardiopulmonar, rechazo al transplante de cartílago, degeneraciones de la corteza del cerebelo, trastornos del cerebelo, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con una quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), intoxicación crónica por salicilato, carcinoma colorrectal, insuficiencia cardiaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis por contacto, cor pulmonale, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados con una terapia con citoquinas, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpos difusos de Lewy, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos del ganglio basal, síndrome de Down en la edad madura, trastornos del movimiento inducidos por drogas que bloquean los receptores de dopamina del CNS, sensibilidad a drogas, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglotitis, infección por el virus Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y del cerebelo, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo al implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, sepsis fúngicas, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo a injertos de cualquier órgano o tejido, sepsis Gram-negativa, sepsis Gram-

positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallervorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo al transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimientos hiperquinéticos, reacciones de hipersensibilidad, pneumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimientos hipoquinéticos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, toxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesiones por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo al transplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo al transplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, metabólica/idiopática, migraña cefalea, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodiplástico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar neonatal crónica, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas

I, fiebre neutropénica, linfoma no Hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y ramas de ésta, trastornos arteriales oclusivos, terapia okt3, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo al transplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia maligna, rechazo al transplante de paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía neumocistitis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y síndrome de cambios de piel), síndrome de post-perfusión, síndrome postbomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsums, taquicardia por QRS estrecho regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, esclerodema, corea senil, demencia senil de tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, shock, anemia de células falsiformes, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios de piel, rechazo al transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptococcica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, células T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, toxicidad, transplantes,

traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades de las válvulas cardiacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, síndrome Wernicke-Korsakoff, síndrome Wilson, rechazo a xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, *Alopecia areata*, anafilaxis, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, arteriosclerosis, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoinmune asociado con una infeccion por estreptococo, enteropatía autoinmune, síndrome de pérdida de la audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune, blefaritis, bronquiectasias, penfigoide bulloso, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatrizal, síndrome clínicamente aislado (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno psiquiátrico en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por drogas, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme mayor, penfigoide gestacional, síndrome de Guillain-Barre (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Perkinson idiopática, pneumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE,

anemia hemolítica inmune, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria infecciosa ocular, enfermedad inflamatoria desmielinizante, enfermedad inflamatoria del corazón, enfermedad inflamatoria del riñón, IPF/UIP, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de las células de Langerhans, *Livido reticularis*, poliangitis microscópica con degeneración macular, morbus Bechterev; trastorno neuronal motor, penfigoide de la membrana mucosa, insuficiencia multiorgánica, miastenia gravis, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de las raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis no-A no-B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva arterial periferica (PAOD), enfermedad vascular periferica (PVD), enfermedad arterial periferica (PAD), flebitis, poliarteritis nodosa (o periarteritis nodosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA Poliarticular, síndrome de deficiencia poliendócrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome de post-bomba, parkinsonismo primario,cáncer de próstata y rectal y formas malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulos rojos pura, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad del corazón reumático, SAPHO (sinovitis, acne, pustulosis, hiperostosis y osteitis), esclerodermia, amiloidosis secundaria, pulmón de shock, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad del tejido conectivo asociada a siliconas, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor

de necrosis tumoral), reacción alérgica de Tipo 1, diabetes de Tipo II, urticaria, pneumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y cicatrización de heridas, yersinia y artropatía asociada con salmonella.

[0105] En una forma de realización, las enfermedades que pueden ser tratadas o diagnosticadas con las composiciones y los métodos provistos incluyen, sin limitaciones, cánceres primarios y metastáticos, incluyendo carcinomas de mama, colon, recto, pulmón, orofaringe, hipofaringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, vesícula biliar y conductos biliares, intestino delgado, tracto urinario (incluyendo riñón, vejiga y urotelio), tracto genital femenino (incluyendo cuello uterino, útero y ovarios, y también el coriocarcinoma y la enfermedad trofoblástica gestacional), tracto genital masculino (incluyendo próstata, vesículas seminales, testículos y tumores de las células germinales), glándulas endocrinas (incluyendo las glándulas tiroides, adrenal y pituitaria), y piel, así como hemangiomas, melanomas, sarcomas (incluyendo los que surgen de tejidos óseos y blandos, y también el sarcoma de Kaposi), tumores de cerebro, los nervios, los ojos y las meninges (incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas y meningiomas), tumores sólidos que surgen de tumores malignos hematopoyéticos, tales como leucemias y linfomas (linfomas de Hodgkin y no Hodgkin).

[0106] En una forma de realización, los anticuerpos provistos, o las porciones de unión al antígeno de éstos, se usan para tratar un cáncer o en la prevención o inhibición de metástasis de los tumores que se describen en la

presente documentación, ya sea solos o en combinación con radioterapia y/u otros agentes quimioterapéuticos.

[0107] Se provee un método de tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno que comprende el paso de administrar cualquiera de las proteínas de unión descriptas en la presente, de forma concurrente o después de la administración de un segundo agente, según se describió en la presente. En una forma de realización particular, el segundo agente adicional es budenosida, factor de crecimiento epidérmico, corticosteroides, ciclosporina, sulfasalazina, aminosalicilatos, 6-mercaptopurina, azatioprina, metronidazol, inhibidores de lipoxigenasa, mesalamina, olsalazina, balsalazida, antioxidantes, inhibidores de tromboxano, antagonistas del receptor de IL-1, anticuerpos monoclonales anti-IL-10, anticuerpos monoclonales anti-IL-6, factores de crecimiento, inhibidores de elastasa, compuestos de piridinil-imidazol, anticuerpos o agonistas de TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-18, IL-23, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF, anticuerpos de CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos, metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato mofetil, leflunomida, NSAID, ibuprofeno, corticosteroides, prednisolona, inhibidores de fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, IRAK, NIK, IKK, p38, inhibidores de MAP quinasa, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la enzima convertidora de TNFα, inhibidores de la señalización de células T, inhibidores de metaloproteinasa, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores solubles de citoquinas,

receptor soluble de p55 TNF, receptor soluble de p75 TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R, citoquinas antiinflamatorias, IL-4, IL-10, IL-11, IL-11 o TGFβ.

[0108] En una forma de realización particular, las composiciones farmacéuticas descriptas en la presente son administradas al paciente mediante al menos un modo seleccionado entre parenteral, subcutáneo, intramuscular, intravenoso, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intraventricular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracolónico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericárdíaco, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal y transdérmico.

[0109] También se provee al menos un anticuerpo anti-idiotípico contra al menos una proteína de unión provista en la presente. El anticuerpo anti-idiotipo incluye cualquier molécula que contiene una proteína o un péptido que comprende al menos una porción de una molécula de inmunoglobulina tal como, pero en un sentido no limitativo, al menos una región determinante de complementariedad (CDR) de una cadena pesada o liviana o a porción de unión al ligando de la misma, una región variable de la cadena pesada o de la cadena liviana, una región constante de la cadena pesada o liviana, una región de marco de trabajo o cualquier porción de la misma, que se pueda incorporar en una proteína de unión provisto en la presente.

Descripción Breve de las Figuras

[0110] La Figura 1A es una representación esquemática de construcciones de (DVD)-Ig con dominio variable dual donde se ilustra la

estrategia para la generación de una DVD-Ig a partir de dos anticuerpos parentales.

[0111] La Figura 1B es una representación esquemática de las construcciones DVD1-Ig, DVD2-Ig y dos anticuerpos quiméricos monoespecíficos de los clones de hibridomas 2D13.E3 (anti-IL-1α) y 13F5.G5 (anti-IL-1β).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0112] Se proveen proteínas de unión multivalentes y/o multiespecíficas capaces de unirse a dos o más antígenos. Específicamente, se proveen también inmunoglobulinas con dominio variable dual (DVD-Ig) y composiciones farmacéuticas que las comprenden, así como con ácidos nucleicos, vectores de expresión recombinantes y células huésped para preparar estas DVD-Ig. métodos para usar las DVD-Ig de la invención para detectar antígenos específicos, tanto in vitro como in vivo.

[0113] A menos que se los defina de otro modo en la presente, los términos científicos y técnicos usados en la presente tienen los significados que comúnmente les dan los especialistas en el arte. El significado y el alcance de los términos deberían ser claros; sin embargo, en el caso en que haya una ambigüedad latente, las definiciones proporcionadas en la presente tienen prioridad sobre cualquier definición de diccionario o extrínseca. Además, a menos que lo requiera de otro modo el contexto, los términos singulares incluirán las formas plurales y los términos plurales incluirán las formas singulares. En esta solicitud, el uso de “o” denota “y/o”, a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término “incluir”, así como otras formas, tales como “incluye” e “incluido”, no es limitativo. También, los términos tales como

“elemento” o “componente” abarcan los elementos y los componentes que constituyen una unidad, y los elementos y los componentes que comprenden más de una subunidad, a menos que se indique específicamente lo contrario.

[0114] En general, las nomenclaturas usadas en conexión con el cultivo de células y tejidos, la biología molecular, la inmunología, la microbiología, la genética y la química y la hibridización de proteínas y ácidos nucleicos descriptas en la presente, y los procedimientos correspondientes, son aquellos bien conocidos y de uso común en la técnica. Los métodos y los procedimientos de la presente generalmente se llevan a cabo de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se describen en esta memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones enzimáticas y los procedimientos de purificación se llevan a cabo de acuerdo con las especificaciones del fabricante, como comúnmente se los lleva a cabo en la técnica o como se describe en la presente. Las nomenclaturas usadas en conexión con los procedimientos de laboratorio y los procesos de química analítica, la química de síntesis orgánica y la química farmacéutica descriptas en la presente, y los procedimientos correspondientes, son aquellos bien conocidos y de uso común en la técnica. Se usan técnicas convencionales para la síntesis química, los análisis químicos, las preparaciones farmacéuticas, la formulación, la administración y el tratamiento de los pacientes.

[0115] A continuación se definen determinados términos selectos:

[0116] El término “polipéptido”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a cualquier cadena polimérica de aminoácidos.

Los términos “péptido” y “proteína” se usan indistintamente con el término polipéptido, y también hacen referencia a una cadena polimérica de aminoácidos. El término “polipéptido” abarca proteínas nativas o artificiales, fragmentos de proteínas y análogos de polipéptidos de una secuencia de proteína. Un polipéptido puede ser monomérico o polimérico. El uso de un “polipéptido” en la presente abarca polipéptidos y fragmentos y variantes (incluyendo fragmentos de variantes) de éstos, a menos que se indique lo contrario. Para un polipéptido antigénico, un fragmento de polipéptido opcionalmente contiene al menos un epitope contiguo o no lineal. Los límites precisos del al menos un fragmento de epitope pueden confirmarse usando el conocimiento técnico usual. El fragmento comprende al menos aproximadamente 5 aminoácidos contiguos, tal como al menos aproximadamente 10 aminoácidos contiguos, al menos aproximadamente 15 aminoácidos contiguos, o al menos aproximadamente 20 aminoácidos contiguos. Una variante del polipéptido es como se describe en la presente.

[0117] El término “proteína aislada” o “polipéptido aislado” hace referencia a una proteína o un polipéptido que, en virtud de su origen o la fuente de la que deriva, no está asociado con los componentes con los que se asocia y que lo acompañan en su estado nativo; se halla sustancialmente libre de otras proteínas de la misma especie; es expresado por una célula de una especie diferente; o no aparece en la naturaleza. Por consiguiente, un polipéptido que es sintetizado por medios químicos o es sintetizado en un sistema celular diferente de la célula en la que se origina naturalmente estará “aislado” de los componentes con los que se halla asociado en la naturaleza. Una proteína también puede liberarse sustancialmente de los componentes con

los que se halla asociada en la naturaleza si se la aísla usando procedimientos de purificación de proteínas bien conocidos en la técnica.

[0118] El término “recuperar”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia al proceso de liberar sustancialmente una especie química, tal como un polipéptido, de los componentes con los que se halla asociada en la naturaleza, aislándola, por ejemplo, por medio de procedimientos de purificación de proteínas bien conocidos en la técnica.

[0119] La “actividad biológica”, como se la usa en la presente documentación, hace referencia a cualquier propiedad biológica inherente de una molécula (ya sea que esté presente en la naturaleza, como puede hallársela in vivo, o que se la provea o se la produzca por medios recombinantes). Las propiedades biológicas incluyen, sin limitaciones, la unión a un receptor; la inducción de la proliferación celular, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de otras citoquinas, la inducción de la apoptosis y la actividad enzimática. La actividad biológica también incluye la actividad de una molécula de Ig.

[0120] Los términos "unión específica" o "unirse específicamente", como se los usa en la presente con relación a la interacción de un anticuerpo, una proteína o un péptido con una segunda especie química, denotan que la interacción depende de la presencia de una estructura particular (por ejemplo, un determinante antigénico o un epitope) en la especie química; por ejemplo, un anticuerpo reconoce y se une a una estructura proteica específica en vez de a las proteínas en general. Si un anticuerpo es específico para el epitope “A”, la presencia de una molécula que contiene el epitope A (o A libre, sin marcar) en

una reacción que contenga “A” marcado y el anticuerpo reducirá la cantidad de A marcado unido al anticuerpo.

[0121] El término “anticuerpo”, como se lo usa en la presente, es una referencia amplia a cualquier molécula de inmunoglobulina (Ig) compuesta por cuatro cadenas de polipéptidos: dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas livianas (L), o cualquier fragmento funcional, mutante, variante o derivación de ésta que retenga las características esenciales de unión a epitopes de una molécula de Ig. Estos formatos de anticuerpos mutantes, variantes o derivados son conocidos en la técnica. A continuación se describirán formas de realización no limitativas de dichos formatos.

[0122] En un anticuerpo completo, cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada (abreviada HCVR o VH en la presente) y una región constante de la cadena pesada. La región constante de la cadena pesada está compuesta por tres dominios: CH1, CH2 y CH3. Cada cadena liviana está compuesta por una región variable de la cadena liviana (abreviada LCVR o VL en la presente) y una región constante de la cadena liviana. La región constante de la cadena liviana consiste en un dominio CL. Las regiones VH y VL pueden dividirse adicionalmente en regiones hipervariables, conocidas como regiones de determinación de la complementariedad (CDR), que están separadas por regiones conservadas, conocidas como regiones de marco (FR). Cada VH y VL está compuesta de tres CDR y cuatro FR, dispuestas, desde el extremo aminoterminal hacia el extremo carboxiterminal, en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, y FR4. Las moléculas de inmunoglobulina pueden ser de cualquier tipo

(por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG 1, IgG2, IgG 3, IgG4, IgA1 e IgA2) o subclase.

[0123] El término "región Fc" se usa para definir la región C-terminal de la cadena pesada de una inmunoglobulina, que puede generarse mediante la digestión con papaína de un anticuerpo intacto. La región Fc puede ser la secuencia de una región Fc nativa o de una variante de una región Fc. La región Fc de una inmunoglobulina generalmente comprende dos dominios constantes, un dominio CH2 y un dominio CH3, y opcionalmente comprende un dominio CH4. Los reemplazos de residuos de aminoácidos en la porción Fc para alterar la función efectora del anticuerpo son conocidos en la técnica (Patentes de los EEUU Nº 5648260 y 5624821). La porción Fc de un anticuerpo es mediadora de diferentes funciones efectoras importantes, por ejemplo, la inducción de citoquinas, la ADCC, la fagocitosis, la citotoxicidad mediada por complemento (CDC), y la velocidad de eliminación/vida media de los anticuerpos y los complejos antígeno-anticuerpo. En algunos casos, estas funciones efectoras son deseables para anticuerpos terapéuticos, pero en otros casos, puede ser innecesario o incluso perjudicial, dependiendo de los objetivos terapéuticos. Determinados isotipos de la IgG humana, en particular IgG1 y IgG3, son mediadores de la ADCC y la CDC a través de la unión a FcγRs y al complemento C1q, respectivamente. Los receptores Fc neonatales (FcRn) son componentes críticos en la determinación de la vida media en circulación de los anticuerpos. En aun otra forma de realización, al menos un residuo de aminoácido es reemplazado en la región constante del anticuerpo, por ejemplo, la región Fc del anticuerpo, de manera que estas funciones efectoras del anticuerpo resultan alteradas. La dimerización de dos cadenas

pesadas idénticas de una inmunoglobulina es mediada por la dimerización de los dominios CH3 y es estabilizada por los enlaces disulfuro dentro de la región bisagra (Huber et al. (1976) Nature 264. 415-20; Thies et al. (1999) J. Mol. Biol. 293: 67-79). La mutación de los residuos de cisteína dentro de las regiones bisagra para prevenir la formación de enlaces disulfuro en la cadena pesada desestabilizará la dimerización de los dominios CH3. Se han identificado los residuos responsables de la dimerización de CH3 (Dall'Acqua 1998 Biochem. 37: 9266-73). Entonces, es posible generar una media Ig monovalente. Vale destacar que estas moléculas de medias Ig monovalentes han sido halladas en la naturaleza para las subclases IgG e IgA (Seligman 1978 Ann Immunol 129: 855-70; Biewenga et al. (1983) Clin. Exp. Immunol. 51: 395-400). La estequiometría de la región FcRn: Ig Fc ha sido determinada como 2:1 (West et al., 2000 Biochemistry 39: 9698-708), y media Fc es suficiente para mediar en la unión a FcRn (Kim et al 1994 Eur J Immunol; 24: 542-548). Las mutaciones para alterar la dimerización del dominio CH3 pueden no tener efectos adversos mayores sobre su unión a FcRn, ya que los residuos importantes para la dimerización de CH3 están localizados en la interfase interior de la estructura de lámina b de CH3, mientras que la región responsable de la unión a FcRn está localizada en la interfase externa de los dominios de CH2-CH3. De todos modos, la molécula de media Ig puede tener determinadas ventajas en la penetración en los tejidos, debido a que tiene un tamaño menor que el de un anticuerpo regular. En una forma de realización, se reemplaza al menos un residuo de aminoácido en la región constante de la proteína de unión de la presente, por ejemplo, la región Fc, con el fin de interrumpir la dimerización de las cadenas pesadas, lo que resulta en moléculas de media DVD-Ig. La

actividad antiinflamatoria de la IgG es completamente dependiente de la sililación del glicano unido a N del fragmento Fc de IgG. Se han determinado los requerimientos de glicano precisos para la actividad antiinflamatoria para crear un fragmento Fc de IgG1 apropiado y generar un Fc de IgG1 completamente recombinante y sialilado con una potencia muy mejorada (Anthony, R.M., et al. (2008) Science **320**: 373-376).

[0124] El término “porción de unión al antígeno” de un anticuerpo (o simplemente “porción de anticuerpo"), tal como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a uno o más fragmentos de un anticuerpo que retienen la capacidad de unirse específicamente a un antígeno. Se ha demostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo puede ser llevada a cabo por fragmentos de un anticuerpo completo. Estas formas de realización de anticuerpos también pueden tener formatos biespecíficos, con especificidad dual o multiespecíficos, es decir, pueden unirse específicamente a dos o más antígenos diferentes. Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados por el término “porción de unión al antígeno” de un anticuerpo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos entre sí en la región bisagra a través de un enlace disulfuro; (iii) un fragmento Fd, que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv, que consiste en los dominios FL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; (v) un fragmento dAb (Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546; Publicación PCT Nro. WO 90/05144 A1), que consiste en un dominio VH; y (vi) una región de determinación de la complementariedad (CDR) aislada. Además, aunque los dos dominios del

fragmento Fv, a saber, VL y VH, están codificados por genes separados, pueden conectarse uno con otro usando un conector sintético que les permita prepararlos como una sola cadena de proteína, donde las regiones VL y VH se apareen para formar moléculas monovalentes (conocidas como Fv de cadena simple (scFv); véanse, por ejemplo, Bird *et al.* (1988) Science **242**: 423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). Dichos anticuerpos de cadena simple también se consideran dentro del término "porción de unión al antígeno" de un anticuerpo. También se incluyen otras formas de anticuerpos, tales como los diacuerpos. Los diacuerpos son anticuerpos bivalentes y biespecíficos donde los dominios VH y VL se expresan en una sola cadena de polipéptido, pero usando un conector que es demasiado corto para que los dos dominios se combinen en la misma cadena, que lo que se fuerza el apareamiento de dichos dominios con dominios complementarios de una cadena diferente y la formación de dos sitios de unión al antígeno (véanse, por ejemplo, Holliger, P., *et al*. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak, R.J., *et al*. (1994) Structure 2: 1121-1123). Estas porciones de unión a anticuerpos son conocidas en la técnica (Kontermann y Dubel, editores, Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. p. 790 (ISBN 3-540-41354-5). Además, los anticuerpos de cadena simple también incluyen los "anticuerpos lineales", que comprenden un par de segmentos Fv en tándem (VH-CH1-VH-CH1), que junto con los polipéptidos complementarios de la cadena liviana, forman un par de regiones de unión al antígeno (Zapata et al. (1995) Protein Eng. 8(10):1057-1062; y la Patente de los EE.UU. N°: 5.641.870).

[0125] En esta memoria descriptiva se usa el término “proteína de unión multivalente” para hacer referencia a una proteína de unión que comprende dos o más sitios de unión al antígeno. En una forma de realización, la proteína de unión multivalente se diseña para que tenga tres o más sitios de unión al antígeno, y generalmente no es un anticuerpo de origen natural. El término “proteína de unión multiespecífica” hace referencia a una proteína de unión que une dos o más blancos relacionados o no relacionados. Las proteínas de unión con dominio variable dual (DVD) de la presente comprenden dos o más sitios de unión al antígeno, y son proteínas tetravalentes o multivalentes. Las DVD pueden ser monoespecíficas, es decir, que se unen a un antígeno, o multiespecíficas, es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos. Las proteínas de unión DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena liviana se conocen como una DVD-Ig. Cada mitad de una DVD-Ig comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, y un polipéptido DVD de cadena liviana, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de la cadena pesada y un dominio variable de la cadena liviana, con la participación de un total de 6 CDR en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

[0126] El término “anticuerpo biespecífico”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a anticuerpos completos que son generados por medio de tecnología de quadroma (véase Milstein, C. y A.C. Cuello, Nature, 1983. 305(5934): p. 537-540), mediante la conjugación química de dos anticuerpos monoclonales diferentes (véase Staerz, U.D., et al., Nature, 1985. 314(6012): 628-631 o a través de abordajes de prolongación-en-orificio, con los que se introducen mutaciones en la región Fc (véase Holliger et al.,

Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90(14): p. 6444-6448), lo que resulta en varias especies de inmunoglobulinas diferentes, una sola de las cuales es el anticuerpo biespecífico funcional. La fusión de las moléculas permite que un anticuerpo biespecífico se una a un antígeno (o a un epitope) en uno de sus brazos de unión (un par de HC/LC) y se una a un antígeno (o un epitope) diferente en su segundo brazo (un par diferente de HC/LC). De acuerdo con esta definición, un anticuerpo biespecífico tiene dos brazos de unión al antígeno diferentes (en términos de especificidad y secuencia de la CDR) y es monovalente para cada antígeno al que se une.

[0127] El término "anticuerpo con especificidad dual", como se lo usa en la presente, hace referencia a un anticuerpo completo que puede unirse a dos antígenos (o epitopes) diferentes en cada uno de sus brazos de unión (un par de HC/LC) (véase la Publicación PCT Nº WO 02/02773). Por consiguiente, una proteína de unión con especificidad dual tiene dos brazos de unión al antígeno idénticos, con una especificidad idéntica y con secuencias CDR idénticas, y es bivalente para cada antígeno al que se une.

[0128] Un "sitio de unión al antígeno funcional" de una proteína de unión es uno que se une al antígeno blanco. La afinidad de unión al antígeno del sitio de unión al antígeno no es necesariamente tan elevada como la del anticuerpo progenitor del que deriva el sitio de unión al antígeno, pero la capacidad de unirse al antígeno debe poder medirse usando cualquiera de una variedad de métodos conocidos para evaluar la unión de un anticuerpo a un antígeno. Más aun, no es necesario que la afinidad de unión al antígeno de cada uno de los sitios de unión al antígeno de un anticuerpo multivalente de la presente sea cuantitativamente igual.

[0129] El término “citoquina” es un término genérico para designar las proteínas liberadas por una población de células que actúan sobre otra población de células como mediadores intercelulares. Los ejemplos de citoquinas incluyen las linfoquinas, las monoquinas y las hormonas polipeptídicas tradicionales. Entre las citoquinas se incluyen las hormonas de crecimiento, tales como la hormona de crecimiento humana, la N-metionil hormona de crecimiento humana y la hormona de crecimiento bovina; la hormona paratiroidea; la tiroxina; la insulina; la proinsulina; la relaxina; la prorrelaxina; las hormonas glicoproteicas, tales como la hormona estimuladora de los folículos (FSH), la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) y la hormona luteinizante (LH); el factor de crecimiento hepático; el factor de crecimiento de los fibroblastos; la prolactina; el lactógeno placentario; los factores de necrosis tumoral alfa y beta; la sustancia inhibidora mulleriana; el péptido asociado con la gonadotrofina de ratón; la inhibina; la activina; el factor de crecimiento del endotelio vascular; la integrina; la trombopoyetina (TPO); factores de crecimiento de los nervios, tales como NGF-alfa; el factor de crecimiento de las plaquetas; el factor de crecimiento de la placenta, los factores de crecimiento transformantes (TGF), tales como TGF-alfa y TGF-beta; los factores de crecimiento similares a la insulina 1 y 11; la eritropoyetina (EPO); los factores osteoinductivos; interferones, tales como los interferones alfa, beta y gamma; los factores estimuladores de colonias (CSF), tales como el CSF de macrófagos (M-CSF), el CSF de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y el CSF de de granulocitos (G-CSF); las interleuquinas (IL), tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-33; un factor de necrosis tumoral, tal como TNF-alfa o TNF-

beta; y otros factores polipeptídicos, incluyendo LIF y el ligando kit (KL). Como se lo usa en la presente, el término citoquina incluye proteínas de fuentes naturales o cultivos de células recombinantes, y equivalentes con actividad biológica de las secuencias de citoquinas nativas.

[0130] El término "conector" se usa para hacer referencia a polipéptidos que comprenden dos o más residuos de aminoácidos unidos por enlaces peptídicos y usados para unir una o más porciones de unión al antígeno. Estos conectores peptídicos son bien conocidos en la técnica (véanse, por ejemplo, Holliger, P., *et al*. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448; Poljak, R.J., *et al*. (1994) *Structure* 2:1121-1123). Los conectores ejemplificativos incluyen, no taxativamente, AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID N°: 1); AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 2); AKTTPKLGG (SEQ ID N°: 3); SAKTTPKLGG (SEQ ID N°: 4); SAKTTP (SEQ ID N°: 5); RADAAP (SEQ ID N°: 6); RADAAPTVS (SEQ ID N°: 7); RADAAAAGGPGS (SEQ ID N°: 8); RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID N°: 9); SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 10); ADAAP (SEQ ID N°: 11); ADAAPTVSIFPP (SEQ ID N°: 12); TVAAP (SEQ ID N°: 13); TVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 14); QPKAAP (SEQ ID N°: 15); QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID N°: 16); AKTTPP (SEQ ID N°: 17); AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID N°: 18); AKTTAP (SEQ ID N°: 19); AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID N°: 20); ASTKGP (SEQ ID N°: 21); ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 22), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 23); GENKVEYAPALMALS (SEQ ID N°: 24); GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID N°: 25); GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID N°: 26), TVAAPSVFIFPPTVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 27); y ASTKGPSVFPLAPASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 28).

[0131] Un dominio constante de inmunoglobulina hace referencia a un dominio constante de una cadena pesada o liviana. Las secuencias de aminoácidos de los dominios constantes de la cadena pesada y la cadena liviana de la IgG humana son conocidas en la técnica.

[0132] El término “anticuerpo monoclonal” o “mAb”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogéneos. Vale decir, los anticuerpos individuales que constituyen la población son idénticos, excepto por las posibles mutaciones de ocurrencia natural que puedan estar presentes en cantidades menores. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, ya que están dirigidos contra un solo antígeno. Además, en contraste con las preparaciones de anticuerpos policlonales, que típicamente incluyen distintos anticuerpos dirigidos contra determinantes (epitopes) diferentes, cada mAb está dirigido contra un solo determinante en el antígeno. El modificador “monoclonal” no ha de denotar que la producción del anticuerpo tenga lugar de acuerdo con un método particular.

[0133] El término “anticuerpo humano”, como se lo usa en la presente, incluye anticuerpos que tiene regiones variables y constantes derivadas de secuencias de secuencias de la línea germinal humana. Los anticuerpos humanos de la presente pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones que hayan sido introducidas por mutagénesis al azar o con especificidad de sitio in vitro, o por mutaciones somáticas in vivo), por ejemplo, en las CDR, y en particular, en CDR3. Sin embargo, el término “anticuerpo humano”, como se lo usa en la presente, no incluye anticuerpos donde se

hayan injertado secuencias de CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como el ratón, en secuencias de regiones de marco humanas.

[0134] El término "anticuerpo humano recombinante", según se usa en la presente, incluye todos los anticuerpos humanos que se preparan, expresan, crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula huésped (que se describirá más adelante en la Sección IIC), anticuerpos aislados a partir de una biblioteca combinatoria de anticuerpos humanos recombinantes (Hoogenboom H.R., (1997) *TIB Tech*. 15:62-70; Azzazy H., y Highsmith W.E., (2002) *Clin. Biochem.* 35:425-445; Gavilondo J.V., y Larrick J.W. (2002) *BioTechniques* 29:128-145; Hoogenboom H., y Chames P. (2000) *Immunology Today* 21 371-378), los anticuerpos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana (véanse, Taylor, L. D., et al. (1992) Nucl. Ácidos Res. 20: 6287-6295; Kellermann S-A. y Green L.L. (2002) Current Opinion in Biotechnol. 13: 593-597; Little M. et al. (2000) Immunol. Today 21:364-370) o los anticuerpos preparados, expresados o asilados por cualquier otro medio que comprenda separar secuencias de genes de inmunoglobulinas humanas para obtener otras secuencias de ADN. Estos anticuerpos humanos recombinantes tendrán regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Sin embargo, en determinadas formas de realización, estos anticuerpos humanos recombinantes son sometidos a una mutagénesis *in vitro* (o cuando se usa un animal transgénico para secuencias de Ig humana, mutagénesis somática *in vivo*), por lo que las secuencias de

aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos recombinantes son secuencias que, si bien derivan y están relacionadas con secuencias VH y VL de la línea germinal, pueden no existir en el repertorio de anticuerpos de la línea germinal humana *in vivo* bajo condiciones naturales.

[0135] Un anticuerpo “madurado por afinidad” es un anticuerpo con una o más alteraciones en una o más de sus CDR, alteraciones que pueden resultar en una mejora en la afinidad del anticuerpo por el antígeno, en comparación con la afinidad del anticuerpo parental, que no posee dichas alteraciones. Los ejemplos de anticuerpos madurados por afinidad tendrán afinidades por el antígeno blanco en el orden nanomolar o aún picomolar. Los anticuerpos madurados por afinidad se producen con procedimientos conocidos en la técnica. En Marks et al. BidlTechnology 10:779-783 (1992) se describe la maduración por afinidad mediante el barajado de dominios VH y VL. La mutagénesis al azar de residuos de la CDR y/o el marco se describe en Barbas et al. (1994) Proc Nat. Acad. Sci. USA 91: 3809-3813; Schier et al. (1995) Gene 169: 147- 155; Yelton et al., (1995) J. Immunol. 155: 1994-2004; Jackson et al.(1995) J. Immunol. 154(7): 3310-9; y Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol. 226: 889-896; y la mutación selectiva en posiciones de mutagénesis selectivas, posiciones de contacto hipermutación con un residuo de aminoácido que potencia la actividad se describe en la Patente de los EEUU 6914128.

[0136] El término “anticuerpo quimérico” hace referencia a anticuerpos que contienen secuencias de la región variable de las cadenas pesada y liviana de una especie, y secuencias de la región constante de otra especie, tales como anticuerpos que tienen regiones variables de las cadenas pesada y liviana unidas a regiones constantes humanas.

[0137] El término “anticuerpo con una CDR injertada” hace referencia a anticuerpos que comprenden secuencias de regiones variables de las cadenas pesada y liviana de una especie, pero cuyas secuencias de una o más regiones CDR de VH y/o VL han sido reemplazadas por secuencias CDR de otra especie, tales como anticuerpos que tienen regiones variables de las cadenas pesada y liviana murinas, donde una o más de las CDR murinas (por ejemplo, CDR3) han sido reemplazadas por secuencias CDR humanas.

[0138] El término “anticuerpo humanizado” hace referencia a anticuerpos que contienen secuencias de la región variable de las cadenas pesada y liviana de una especie no humana (por ejemplo, ratón, rata, conejo, pollo, camélidos, ovejas o cabras), pero donde al menos una parte de la secuencia VH y/o VL ha sido alterada para que sean más “similares a humanos”, es decir, para que sean más similares a las secuencias variables de la línea germinal humana. Un tipo de anticuerpo humanizado es un anticuerpo con una CDR injertada donde las secuencias CDR no humanas han sido insertadas en secuencias VH y VL no humanas para reemplazar las secuencias CDR humanas correspondientes. Además, el término “anticuerpo humanizado” hace referencia específicamente a un anticuerpo, o una variante, un derivado, un análogo o un fragmento de éste, que se une de forma inmunoespecífica a un antígeno de interés, y que comprende una región de marco (FR) que sustancialmente tiene la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo humano y una región de determinación de la complementariedad (CDR) que sustancialmente tiene la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo no humano. Como se lo usa en la presente, el término “sustancialmente”, en el contexto de una CDR, hace referencia a una CDR que tiene una secuencia de aminoácidos al menos 80%, al menos 85%, al

menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la CDR de un anticuerpo no humano. Un anticuerpo humanizado sustancialmente comprende la totalidad de al menos uno, y típicamente dos dominios variables (Fab, Fab', F(ab') 2, FabC, Fv), donde la totalidad o sustancialmente todas las regiones de CDR corresponden a aquellas de una inmunoglobulina no humana (es decir, el anticuerpo donante), y la totalidad o sustancialmente todas las regiones de marco son las de una secuencia consenso de inmunoglobulina human. En una forma de realización, un anticuerpo humanizado también comprende al menos una porción de una región constante de inmunoglobulina (Fc), típicamente la de una inmunoglobulina humana. En algunas formas de realización, un anticuerpo humanizado contiene la cadena liviana y al menos el dominio variable de una cadena pesada. El anticuerpo también puede incluir las regiones CH1, bisagra, CH2, CH3 y CH4 de la cadena pesada. En algunas formas de realización, un anticuerpo humanizado solamente contiene una cadena liviana humanizada. En algunas formas de realización, un anticuerpo humanizado solamente contiene una cadena pesada humanizada. En formas de realización específicas, un anticuerpo humanizado solamente contiene un dominio variable humanizado de una cadena liviana y/o una cadena pesada humanizada.

[0139] Los términos “numeración de Kabat”, “definiciones de Kabat” y “nomenclatura de Kabat” se usan indistintamente en la presente documentación. Estos términos, que son reconocidos en la técnica, hacen referencia a un sistema para numerar los residuos de aminoácidos que son más variables (es decir, hipervariables) que otros residuos de aminoácidos en las regiones variables de las cadenas pesada y liviana de un anticuerpo o en

una porción de unión al antígeno de éste (Kabat *et al*. (1971) *Ann.* NY Acad, Sci. 190:382-391, y Kabat, E.A., *et al.* (1991) *Sequences de Proteínas de Immunological Interest*, *quinta edición*, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los EEUU, Publicación del NIH Nº 91-3242). Para la región variable de la cadena pesada, la región hipervariable se extiende entre las posiciones de los aminoácidos 31 y 35 para CDR1, entre las posiciones de los aminoácidos 50 y 65 para CDR2 y entre las posiciones de los aminoácidos 95 y 102 para CDR3. Para la región variable de la cadena liviana, la región hipervariable se extiende entre las posiciones de los aminoácidos 24 y 34 para CDR1, entre las posiciones de los aminoácidos 50 y 56 para CDR2 y entre las posiciones de los aminoácidos 89 y 97 para CDR3.

[0140] Como se lo usa en la presente documentación, el término “CDR” hace referencia a la región de determinación de la complementariedad dentro de las secuencias variables de un anticuerpo. Para cada una de las regiones variables, hay tres CDR en cada una de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena liviana, que se denominan CDR1, CDR2 y CDR3. El término “conjunto de CDR”, como se lo usa en la presente, hace referencia a un grupo de tres CDR que aparecen en una sola región variable que se unen al antígeno. Los límites exactos de estas CDR han sido definidos en distintos términos de acuerdo con distintos sistemas. El sistema descripto por Kabat (Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (Instituto Nacional de Salud, Bethesda, Md. (1987) y (1991)) no solamente provee un sistema de numeración no ambiguo de los residuos que puede aplicarse a cualquier región variable de un anticuerpo, sino que también provee límites precisos para los residuos que definen las tres CDR. Estas CDR pueden

denominarse CDR Kabat. Chothia y colaboradores (Chothia &Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917 y Chothia et al. Nature 342:877-883 (1989)) descubrieron que determinadas sub-porciones dentro de las CDR de Kabat adoptan conformaciones casi idénticas en sus esqueletos peptídicos, a pesar de que hay una gran diversidad a nivel de las secuencias de aminoácidos. Estas sub-porciones se denominaron L1, L2 y L3 o H1, H2 y H3, donde “L” y “H” hacen referencia a las regiones de la cadena liviana y la cadena pesada, respectivamente. Estas regiones pueden denominarse CDR Chotia, y tienen límites que se superponen con las CDR Kabat. Otros límites que definen CDR superpuestas con las CDR de Kabat fueron descriptos por Padlan et al. 133-139 y MacCallum (1996) J. Mol. Biol. 262(5): 732-45. Aún otras definiciones de límites de CDR pueden no seguir estrictamente uno de los sistemas de la presente, pero aún así se superponen con las CDR Kabat, aunque pueden estar acortadas o alargadas a la luz de las predicciones o los descubrimientos experimentales de residuos o grupos de residuos particular, o aún CDR completas, que no afectan significativamente la unión al antígeno. En los métodos usados en la presente documentación pueden emplearse CDR definidas de acuerdo con cualquiera de estos sistemas, aunque en algunas realizaciones se usan CDR definidas de acuerdo con Kabat o Chotia.

[0141] Como se lo usa en la presente, el término “marco” o “secuencia de marco” hace referencia a las secuencias restantes de una región variable menos las CDR. Como la definición exacta de una secuencia CDR puede determinarse usando distintos sistemas, el significado de una secuencia de marco está sujeto a interpretaciones correspondientemente diferentes. Las seis CDR (CDR-L1, L2 y L3 de la cadena liviana y CDR-H1, H2 y H3 de la cadena

pesada) también dividen las regiones de marco en la cadena liviana y en la cadena pesada en cuatro sub-regiones (FR1, FR2, FR3 y FR4) en cada cadena, donde CDR1 está localizada entre FR1 y FR2, CDR2 está localizada entre FR2 y FR3 y CDR3 está localizada entre FR3 y FR4. Sin especificar las sub-regiones particulares como FR1, FR2, FR3 o FR4, una región de marco, tal como la han definido otros, representa las FR combinadas en la región variable de una sola cadena de inmunoglobulina de ocurrencia natural. Como se la usa en la presente, una FR representa una de las cuatro sub-regiones, y las FR representan dos o más de las cuatro sub-regiones que constituyen una región de marco.

[0142] Como se lo usa en la presente, el término "gen de anticuerpo de la línea germinal" o "fragmento de gen" hace referencia a una secuencia de inmunoglobulina codificada por células no linfoides que no han sufrido el proceso de maduración que conduce a un reordenamiento genético y mutación para la expresión de una inmunoglobulina particular (Véanse, por ejemplo, Shapiro et al. (2002) Crit. Rev. Immunol. 22(3): 183-200; Marchalonis et al. (2001) Adv. Exp. Med. Biol. 484: 13-30). Una de las ventajas proporcionadas por las diversas formas de realización de la presente deriva del descubrimiento de que los genes de anticuerpos de la línea germinal tienen mayores probabilidades que los genes de genes maduros de conservar estructuras esenciales en su secuencia de aminoácidos que son propias de los individuos de la especie, por lo que es menos probable sean reconocidos como extraños cuando se los use con fines terapéuticos en dicha especie.

[0143] Como se lo usa en la presente documentación, el término "neutralizar" denota contrarrestar la actividad biológica de un antígeno

mediante la unión especifica de una proteína capaz de unirse a dicho antígeno. En una forma de realización, la proteína de unión neutralizadora se une a la citoquina y reduce su actividad biológica al menos aproximadamente 20%, 40%, 60%, 80%, 85%, o más.

[0144] El término "actividad" incluye actividades tales como la especificidad y la afinidad de unión de una DVD-Ig por dos o más antígenos.

[0145] El término "epitope" incluye cualquier determinante polipeptídico que se une específicamente a un receptor de célula T o inmunoglobulina. En determinadas formas de realización, los epitopes determinantes incluyen agrupaciones superficiales de moléculas con actividad química, tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, fosforilos o sulfonilos, y en determinadas formas de realización, pueden tener características específicas en su estructura tridimensional y/o características de carga específicas. Un epitope es una región de un antígeno donde se une un anticuerpo. Un epitope consiste entonces de los residuos de aminoácido de una región de un antígeno (o fragmento del mismo) conocido por unirse al sitio complementario sobre el miembro de unión específico. Un fragmento antigénico puede contener más de un epitope. En determinadas formas de realización, se dice que un anticuerpo se une especificamente a un antígeno cuando reconoce su antígeno blanco en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas. Se dice que los anticuerpos se "unen al mismo epitope" si los anticuerpos compiten (uno evita la unión o modula el efecto del otro). Además, las definiciones estructurales de los epitopes (superpuestos, similares, idénticos) son informativas, pero las definiciones funcionales comúnmente son más relevantes, ya que incluyen parámetros estructurales (de unión) y funcionales (modulación, competición).

[0146] El término “resonancia de plasmón superficial”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a un fenómeno óptico que permite analizar las interacciones bioespecíficas a tiempo real mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteínas en una matriz biosensora, por ejemplo, usando el sistema BIAcore® (BIAcore International AB, a GE Healthcare company, Uppsala, Suecia y Piscataway, NJ). Para hallar descripciones adicionales, véanse Jönsson, U., *et al.* (1993) *Ann. Biol. Clin*. 51:19-26; Jönsson, U., *et al.* (1991) *Biotechniques* 11:620-627; Johnsson, B., *et al.* (1995) *J. Mol. Recognit*. 8:125-131; y Johnnson, B., *et al.* (1991) *Anal. Biochem*. 198:268-277.

[0147] El término “Kon”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a la constante de activación para la asociación de una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo) con el antígeno, para formar, por ejemplo, el complejo de anticuerpo/antígeno, como es conocido en la técnica. La “K_{on}” también se conoce como “constante de velocidad de asociación”, o “k_a”, términos que se usan indistintamente en la presente documentación. Este valor, que indica la velocidad de unión de un anticuerpo con su antígeno blanco, o la velocidad de formación de un complejo entre un anticuerpo y el antígeno, también puede obtenerse de acuerdo con la ecuación:

Anticuerpo (“Ab”) + Antígeno (“Ag”) →Ab-Ag.

[0148] El término "Koff”, según se usa en la presente, se refiere a la constante de disociación para la disociación de una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo), por ejemplo, del complejo de anticuerpo/antígeno como es conocido en el arte. La “Koff” también se conoce por los términos “constrante de velocidad de disociación” o “kd”, términos que se usan

indistintamente en la presente. Este valor indica la velocidad de disociación de un anticuerpo de su antígeno blanco o la separación del complejo Ab-Ag en el tiempo en el anticuerpo y antígeno libres según se muestra en la siguiente ecuación:

Ab + Ag←Ab-Ag.

[0149] Los términos "constante de disociación en el equilibro" o "KD", usados indistintamente en la presente, hacen referencia al valor obtenido en una medición de titulación en el equilibrio, o a la división de la constante de la velocidad de disociación (K_{off}) por la constante de la velocidad de asociación (K_{on}). La constante de asociación, la constante de disociación y la constante de disociación en equilibrio se usan para representar la afinidad de unión de un anticuerpo por un antígeno. Los métodos para determinar las constantes de activación y desactivación son bien conocidos en la técnica. El uso de técnicas basadas en fluorescencia ofrece una sensibilidad elevada y la capacidad de examinar muestras en amortiguadores fisiológicos en equilibrio. Pueden usarse otros abordajes e instrumentos experimentales, tales como el ensayo BIAcore® (análisis de interacción biomolecular), por ejemplo, los instrumentos disponibles en BIAcore International AB, una compañía de GE Healthcare, Uppsala, Suecia. Adicionalmente, también puede usarse un ensayo KinExA® (ensayo de exclusión cinética), disponible en Sapidyne Instruments (Boise, Idaho).

[0150] Una “marca” y una “marca detectable” hacen referencia a la porción unida a un miembro de unión específico, tal como un anticuerpo o un analito, por ejemplo, para permitir la detección de la reacción entre dos miembros de un par de unión específico, tal como un anticuerpo y un analito, y el miembro de unión específico marcado, por ejemplo, el anticuerpo o el

analito, se conoce como “marcado para la detección”. De este modo, el término “proteína de unión marcada”, como se lo usa en la presente documentación, hace referencia a una proteína con una marca incorporada que permite identificar la proteína de unión. En una forma de realización, la marca es un marcador detectable que puede producir una señal que puede detectarse por medios visuales o instrumentales, por ejemplo, la incorporación de un aminoácido radiomarcado o la incorporación una de unidades biotiniladas a un polipéptido, unidades que pueden detectarse con avidina marcada (por ejemplo, estreptavidina que contiene un marcador fluorescente o una actividad enzimática que puede detectarse con métodos ópticos o colorimétricos). Los ejemplos de marcas para polipéptidos incluyen, sin limitaciones, los que se indicarán a continuación: radioisótopos o radionúclidos (por ejemplo, ^{3}H ^{14}C ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{11}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho y ^{153}Sm); cromogenes; marcas fluorescentes (por ejemplo, FITC, rodamina, lantánido-fósforos), marcas enzimáticas (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante, luciferasa, fosfatasa alcalina); marcadores quimioluminiscentes; grupos de biotinilo; epitopes de polipéptidos predeterminados que son reconocidos por un informante secundario (por ejemplo, secuencias de cierre [*zipper*] de leucina, sitios de unión para anticuerpos secundarios, dominios de unión a metales, marcas de epitope); y agentes magnéticos, tales como quelatos de gadolinio. Los ejemplos representativos de marcas empleadas comúnmente para los inmunoensayos incluyen porciones que producen luz, por ejemplo, compuestos de acridinio, y porciones que producen fluorescencia, por ejemplo, fluoresceína. Se describen otras marcas en la presente. Con relación a esto, la porción propiamente dicha puede no estar marcada para la detección, pero puede

tomarse detectable al reaccionar con otra porción adicional. El uso de “marcas para la detección” abarca este último tipo de marcas detectables.

[0151] El término “conjugado” hace referencia a una proteína de unión, tal como un anticuerpo, unida a una segunda porción química, tal como un agente terapéutico o citotóxico. El término “agente” se usa en la presente para indicar un compuesto químico, una mezcla de compuestos químicos, una macromolécula biológica o un extracto obtenido a partir de materiales biológicos. En una forma de realización, los agentes terapéuticos o citotóxicos incluyen, sin limitaciones, toxinas pertussis, taxol, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, etopósido, tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorrubicina, daunorrubicina, dihidroxi antracin diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-dehidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol y puromicina, y análogos u homólogos de éstos. Cuando se lo emplea en el contexto de un inmunoensayo, el anticuerpo conjugado es un anticuerpo marcado para la detección, usado como anticuerpo de detección.

[0152] Los términos “cristal” y “cristalizado”, como se los usa en la presente documentación, hacen referencia a una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo), o una porción de unión al antígeno de ésta, que existe en forma de un cristal. Los cristales son una forma de materia en estado sólido que es diferente de otras formas, tales como el estado sólido amorfo o el estado líquido cristalino. Los cristales están compuestos por disposiciones de átomos, iones o moléculas tridimensionales, repetitivas y regulares (por ejemplo, proteínas, tales como anticuerpos), o ensamblajes moleculares (por ejemplo, complejos de antígenos/anticuerpos). Estas disposiciones

tridimensionales siguen relaciones matemáticas bien comprendidas en el campo. La unidad fundamental, o bloque de construcción, que se repite en un cristal, se denomina unidad asimétrica. La repetición de la unidad asimétrica en una disposición que satisface una simetría cristalográfica dada y bien definida provee la “célula individual” del cristal. La repetición de la célula individual por repeticiones regulares en las tres dimensiones provee el cristal. Véanse Giege, R. y Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2ª edición, pp. 20 1-16, Oxford University Press, Nueva York, Nueva York, (1999).

[0153] El término “polinucleótido” hace referencia a una forma polimérica de dos o más nucleótidos, ya sean ribonucleótidos o desoxinucleótidos, o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido. El término incluye formas de cadena simple y doble de ADN.

[0154] El término “polinucleótido aislado” hace referencia a un polinucleótido (por ejemplo, genómico, de ADNc o de origen sintético, o alguna combinación de éstos) que, en virtud de su origen, no está asociado a la totalidad o una porción de un polinucleótido con el que normalmente se halla asociado en la naturaleza; que está unido operativamente a un polinucleótido con el que normalmente no se halla unido en la naturaleza; o que no aparece en la naturaleza como parte de una secuencia mayor.

[0155] El término “vector” hace referencia a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que está unido. Un tipo de vector es un “plásmido”, que designa un rizo de ADN circular de cadena doble con el que pueden unirse segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, que permite unir segmentos de ADN adicionales al genoma

viral. Determinados vectores son capaces de replicarse en forma autónoma en la célula huésped en la que han sido introducidos (por ejemplo, los vectores bacterianos con un origen de replicación en bacterias y los vectores episomales de mamíferos). Otros vectores (por ejemplo, vectores no episomales de mamíferos) pueden integrarse en el genoma de una célula huésped al introducirse en ella, por lo que se replican junto con el genoma del huésped. Más aun, determinados vectores son capaces de dirigir la expresión de los genes con los que están unidos operativamente. Estos vectores se conocen en la presente como “vectores de expresión recombinante” (o simplemente “vectores de expresión”). En general, los vectores de expresión útiles para los procedimientos de ADN recombinante comúnmente toman la forma de plásmidos. En esta solicitud, “plásmido” y “vector” pueden usarse indistintamente, ya que el plásmido es la forma de vector de uso más común. Sin embargo, las formas de realización adicionales incluyen estas otras formas de vectores de expresión, tales como vectores virales (por ejemplo, retrovirus de replicación defectuosa, adenovirus y virus adeno-asociados), que tienen funciones equivalentes.

[0156] El término “unido operativamente” hace referencia a una yuxtaposición donde los componentes descriptos se hallan en una relación que les permite funcionar de la manera deseada. Una secuencia control “unida operativamente” a una secuencia codificante está ligada de modo tal que la expresión de la secuencia codificante se obtiene bajo condiciones compatibles con las secuencias control. Las secuencias “unidas operativamente” incluyen secuencias de control de la expresión que se hallan contiguas al gen de interés y secuencias de control de la expresión que actúan en *trans* o a distancia para

controlar el gen de interés. El término “secuencia de control de la expresión”, tal como se lo usa en la presente, hace referencia a las secuencias de polinucleótidos que son necesarias para la expresión y el procesamiento de las secuencias codificantes a las cuales están ligadas. Las secuencias de control de la expresión incluyen secuencias apropiadas para el inicio de la transcripción, la terminación, secuencias promotoras y potenciadoras; señales eficaces para el procesamiento del ARN, tales como secuencias de separación y poliadenilación; secuencias que estabilizan el ARNm citoplasmático; secuencias que mejoran la eficiencia de la traducción (es decir, la secuencia consenso Kozak); secuencias que mejoran la estabilidad de las proteínas; y cuando se lo desea, secuencias que mejoran la secreción de las proteínas. La naturaleza de estas secuencias de control difiere dependiendo del organismo huésped. En procariotas, estas secuencias de control generalmente incluyen promotores, sitios de unión a ribosomas y secuencias de terminación de la transcripción. En eucariotas, en general, estas secuencias de control incluyen promotores y secuencias de terminación de la transcripción. El término “secuencias de control” incluye componentes cuya presencia es esencial para la expresión y el procesamiento, y también puede incluir componentes adicionales cuya presencia es ventajosa, por ejemplo, secuencias directrices y secuencias que son asociados de fusión.

[0157] La “transformación” hace referencia a cualquier proceso con el cual el ADN exógeno ingresa en una célula huésped. La transformación puede ocurrir bajo condiciones naturales o artificiales, usando diversos métodos bien conocidos en la técnica. La transformación puede basarse en cualquier método conocido para insertar secuencias de ácidos nucleicos extrañas en células

huésped procariotas o ecuariotas. El método se selecciona sobre la base de la célula huésped a transformar, y puede incluir, sin limitaciones, la infección viral, la electroporación, la lipofección y el bombardeo de partículas. Estas células "transformadas" incluyen células transformadas de forma estable, donde el ADN insertado puede replicarse como un plásmido de replicación autónoma o como parte del cromosoma del huésped. También incluyen células que expresan de forma transitoria el ADN o el ARN insertado por períodos de tiempo limitados.

[0158] El término "célula huésped recombinante" (o simplemente "célula huésped") hace referencia a la célula en la que se introduce ADN exógeno. En una forma de realización, la célula huésped comprende dos o más (por ej. múltiples) secuencias de ácidos nucleicos que codifican anticuerpos tales como las células huésped que se describen en la Patente de los Estados Unidos Nº 7262028, por ejemplo. Estos términos hacen referencia no solamente a la célula específica en cuestión, sino también a la progenie de dicha célula. Como es posible que ocurran modificaciones en las generaciones sucesivas debido a mutaciones o influencias ambientales, de hecho, esta progenie puede no ser idéntica a la célula progenitora, pero aún se incluye dentro del término "célula huésped", tal como se lo usa en la presente. En una forma de realización, las células huésped incluyen células procariotas y eucariotas seleccionadas entre cualquiera de los reinos de la vida. En otra forma de realización, las células eucariotas incluyen células protistas, fúngicas, vegetales y animales. En otra forma de realización, las células huésped incluyen, sin limitaciones, la línea de células procariotas de *Escherichia coli*; las líneas de células de mamífero CHO,

HEK 293, COS, NS0, SP2 y PER.C6; la línea de células de insecto Sf9; y las células fúngicas de *Saccharomyces cerevisiae*.

[0159] Pueden emplearse técnicas convencionales para la síntesis de ADN recombinante y oligonucleótidos, y para cultivo y la transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones enzimáticas y los procedimientos de purificación pueden llevarse a cabo de acuerdo con las especificaciones de los fabricantes, de maneras conocidas en la técnica o como se describe en la presente. Las técnicas y los procedimientos mencionados generalmente pueden ponerse en práctica de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica, y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se describen en toda la memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Sambrook et al. (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2ª edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY).

[0160] Un "organismo transgénico", como es conocido en la técnica, hace referencia a un organismo que tiene células que contienen un transgen, donde el transgen introducido en el organismo (o cualquier ancestro del organismo) expresa un polipéptido que no se expresa naturalmente en el organismo. Un "transgen" es una construcción de ADN que se integra de forma estable y operativa en el genoma de una célula a partir de la que se desarrolla un organismo transgénico, donde dirige la expresión de un producto génico codificado en uno o más tipos celulares o tejidos del organismo transgénico.

[0161] Los términos "regular" y "modular" se utilizan indistintamente y, según se usan en la presente, hacen referencia a un cambio o una alteración en la actividad de una molécula de interés (por ejemplo, la actividad biológica

de una citoquina). La modulación puede ser un incremento o una disminución en la magnitud de una actividad o una función determinada de la molécula de interés. Los ejemplos de actividades y funciones de una molécula incluyen, sin limitaciones, características de unión, actividad enzimática, activación de receptores celulares y transducción de señales.

[0162] Correspondientemente, el término “modulador” hace referencia a un compuesto capaz de cambiar o alterar una actividad o una función de una molécula de interés (por ejemplo, la actividad biológica de una citoquina). Por ejemplo, un modulador puede provocar un incremento o una disminución en la magnitud de una actividad o una función determinada de una molécula, en comparación con la magnitud de la actividad o la función observada en ausencia del modulador. En determinadas formas de realización, un modulador es un inhibidor que reduce la magnitud de al menos una actividad o una función de una molécula. Los ejemplos de inhibidores incluyen, sin limitaciones, proteínas, péptidos, anticuerpos, pepticuerpos, hidratos de carbono o pequeñas moléculas orgánicas. Los pepticuerpos se describen, por ejemplo, en WO01/83525.

[0163] El término “agonista” hace referencia a un modulador que, cuando se pone en contacto con una molécula de interés, provoca un incremento en la magnitud de una actividad o una función determinada, en comparación con la magnitud de la actividad o la función observada en ausencia del agonista. Los agonistas particulares de interés pueden incluir, sin limitaciones, polipéptidos, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, o cualquier otra molécula que se une al antígeno.

[0164] Los términos “antagonista” o “inhibidor” hacen referencia a un modulador que, cuando se pone en contacto con una molécula de interés, provoca una disminución en la magnitud de una actividad o una función determinada, en comparación con la magnitud de la actividad o la función observada en ausencia del antagonista. Los antagonistas particulares de interés incluyen aquellos que bloquean o modulan la actividad biológica o inmunológica del antígeno. Los antagonistas y los inhibidores de los antígenos pueden incluir, sin limitaciones, proteínas, ácidos nucleicos, hidratos de carbono, o cualquier otra molécula que se une al antígeno.

[0165] Como se lo usa en la presente, el término “cantidad eficaz” hace referencia a la cantidad de una terapia que es suficiente para reducir o mejorar la severidad y/o la duración de un trastorno o uno o más de sus síntomas, inhibir o prevenir el avance de un trastorno, provocar la regresión de un trastorno, inhibir o prevenir la recurrencia, el desarrollo, el inicio o la progresión de uno o más síntomas asociados con un trastorno, detectar un trastorno, o potenciar o mejorar el o los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico).

[0166] Los términos “paciente” y “sujeto” pueden usarse indistintamente en la presente para hacer referencia a un animal, tal como un mamífero, incluyendo un primate (por ejemplo, un ser humano, un mono y un chimpancé), un animal no primate (por ejemplo, una vaca, un cerdo, un camello, una llama, un caballo, una cabra, un conejo, una oveja, un hámster, un cobayo, un gato, un perro, una rata, un ratón, una ballena), un ave (por ejemplo, un pato o un ganso) y un tiburón. Preferiblemente, el paciente o sujeto es un ser humano, tal como un ser humano que está siendo tratado o analizado para determinar la

presencia de una enfermedad, un trastorno o una condición, un ser humano que se halla en riesgo de contraer una enfermedad, un trastorno o una condición, un ser humano que tiene una enfermedad, un trastorno o una condición, y/o un ser humano que está recibiendo tratamiento para una enfermedad, un trastorno o una condición.

[0167] El término “muestra”, como se lo usa en la presente, se usa en su sentido más amplio. Una “muestra biológica”, como se la usa en la presente, incluye, sin limitaciones, una cantidad de una sustancia de un organismo vivo o un organismo que estuvo vivo. Estos organismos vivos incluyen, sin limitaciones, seres humanos, ratones, ratas, monos, perros, conejos y otros animales. Estas sustancias incluyen sin limitaciones, sangre (por ejemplo, sangre completa), plasma, suero, orina, fluido amniótico, fluido sinovial, células endoteliales, leucocitos, monocitos, otras células, órganos, tejidos, médula ósea, nódulos linfáticos y bazo.

[0168] Un “componente”, varios “componentes” y “al menos un componente” generalmente hacen referencia a un anticuerpo de captura, un anticuerpo de detección o conjugado, un control, un calibrador, una serie de calibradores, un panel de sensibilidad, un recipiente, un amortiguador, un diluyente, una sal, una enzima, un cofactor para una enzima, un reactivo de detección, un reactivo/una solución de pretratamiento, un sustrato (por ejemplo, una solución), una solución de detención, y elementos semejantes que pueden incluirse en un conjunto de elementos para evaluar una muestra de prueba, tal como una muestra de orina, suero o plasma de un paciente, de acuerdo con los métodos que se describen en la presente y otos métodos conocidos en la técnica. Por ende, en el contexto de esta descripción, “al menos un

componente", un "componente" y varios "componentes" pueden incluir un polipéptido u otro analito, como se describió con anterioridad, tal como una composición que comprende un analito, tal como un polipéptido, que opcionalmente se halla inmovilizado en un soporte sólido, tal como mediante la unión a un anticuerpo anti-analito (por ejemplo, anti-polipéptido). Algunos componentes pueden hallarse en solución o liofilizados, y han de ser reconstituidos para usarlos en el ensayo.

[0169] Un "control" hace referencia a una composición de la que se sabe que no contiene el analito ("control negativo") o que sí contiene el analito ("control positivo"). Un control positivo puede comprender una concentración conocida del analito. Los términos "control", "control positivo" y "calibrador" pueden usarse indistintamente en la presente para hacer referencia a una composición que comprende una concentración conocida del analito. Un "control positivo" puede usarse para establecer las características de desempeño del ensayo, y se trata de un indicador útil de la integridad de los reactivos (por ejemplo, los analitos).

[0170] Un "corte predeterminado" y un "nivel predeterminado" generalmente hacen referencia al valor de corte de un ensayo que se usa para evaluar la eficacia de diagnóstico/pronóstico/terapéutica, mediante la comparación de los resultados del ensayo con el corte/nivel predeterminado, donde el corte/nivel predeterminado ya ha sido ligado o asociado a diversos parámetros clínicos (por ejemplo, la severidad de una enfermedad, el progreso/la falta de progreso/la mejora, etcétera). Si bien en esta descripción pueden proveerse ejemplos de niveles predeterminados, es bien conocido que los valores de corte pueden variar dependiendo de la naturaleza del

inmunoensayo (por ejemplo, los anticuerpos empleados y otos factores). Además, aquellos versados en la técnica han de poder adaptar la descripción provista en la presente a otros inmunoensayos, para obtener valores de corte específicos para dichos inmunoensayos sobre la base de la descripción. Si bien el valor preciso de un corte/nivel predeterminado puede variar entre los ensayos, las correlaciones que se describen en la presente (de haberlas) deberían ser generalmente aplicables.

[0171] Un "reactivo de pretratamiento", por ejemplo, un reactivo de lisis, precipitación y/o solubilización, como se lo usa en un ensayo de diagnóstico como se describe en la presente documentación, es uno que lisa las células y/o solubiliza un analito que está presente en una muestra de prueba. El pretratamiento no es necesario para todas las muestras, como se describe con mayor detalle en la presente. Entre otros acontecimientos, la solubilización del analito (por ejemplo, el polipéptido de interés) puede comprender la liberación del analito de cualquier proteína de unión endógena que pueda estar presente en la muestra. Un reactivo de pretratamiento puede ser homogéneo (puede no ser necesario un paso para separarlo) o heterogéneo (puede ser necesario un paso para separarlo). Con el uso de un reactivo de pretratamiento heterogéneo, es necesario eliminar las proteínas de unión al analito que hayan precipitado de la muestra de prueba antes de proceder con el siguiente paso del ensayo.

[0172] Los "reactivos de control de calidad", en el contexto de los inmunoensayos y los conjuntos de elementos que se describen en la presente documentación, incluyen, sin limitaciones, calibradores, controles y paneles de sensibilidad. Un "calibrador" o "referencia" típicamente se usa (por ejemplo, uno o más, tal como varios) para establecer curvas de calibración (referencia) para

interpolar la concentración de un analito, tal como un anticuerpo o un analito. Como alternativa, puede usarse un solo calibrador que sea cercano a un corte positivo/negativo predeterminado. Pueden usarse varios calibradores combinados (es decir, más de un calibrador, o una cantidad variable de calibradores) para conformar un "panel de sensibilidad".

[0173] El "riesgo" hace referencia a la posibilidad o la probabilidad de que ocurra un acontecimiento particular, ya sea en la actualidad o en algún punto en el futuro. La "estratificación del riesgo" hace referencia a una serie de factores de riesgo clínicos que les permiten a los médicos clasificar a los pacientes como poseedores de un riesgo bajo, moderado, alto o máximo de desarrollar una enfermedad, un trastorno o una condición particulares.

[0174] "Específico" y "especificidad", en el contexto de una interacción entre miembros de un par de unión específico (por ejemplo, un antígeno (o un fragmento de éste) y un anticuerpo (o un fragmento de éste con reactividad antigénica)), hacen referencia a la reactividad selectiva de la interacción. La frase "se une específicamente" y frases análogas hacen referencia a la capacidad de los anticuerpos (o fragmentos de éstos con reactividad antigénica) de unirse específicamente a un analito (o un fragmento de éste) y no unirse específicamente a otras entidades.

[0175] Un "miembro de unión específico" es un miembro de un par de unión específico. Un par de unión específico comprende dos moléculas diferentes, cada una de las cuales se une específicamente a través de medios químicos o físicos. Entonces, además de los antígenos y los anticuerpos de los pares de unión específicos de los inmunoensayos comunes, otros pares de unión específicos pueden incluir biotina y avidina (o estreptavidina), hidratos de

carbono y lectinas, secuencias de nucleótidos complementarias, moléculas efectoras y receptoras, cofactores y enzimas, inhibidores de enzimas y enzimas, y semejantes. Además, los pares de unión específicos pueden incluir miembros que son análogos de los miembros de unión específicos originales, por ejemplo, un análogo de un analito. Los miembros de unión inmunorreactivos específicos incluyen antígenos, fragmentos de antígenos y anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales y policlonales, así como complejos, fragmentos y variantes (incluyendo fragmentos de variantes) de éstos, ya sea aislados o producidos por medios recombinantes.

[0176] Una "variante", como se la usa en la presente documentación, hace referencia a un polipéptido que difiere de un polipéptido dado (por ejemplo, un polipéptido de IL-18, BNP, NGAL o el HIV, o un anticuerpo contra el polipéptido) en una secuencia de aminoácidos, debido a la adición (por ejemplo, la inserción), la supresión o la sustitución conservativa de aminoácidos, pero que retiene la actividad biológica de dicho polipéptido (por ejemplo, una variante de IL-18 puede competir con un anticuerpo anti-IL-18 por la unión a IL-18). En la técnica, se reconoce que una sustitución conservativa de un aminoácido, es decir, el reemplazo de un aminoácido por un aminoácido diferente con propiedades similares (por ejemplo, hidrofilicidad y grado y distribución de las regiones cargadas) típicamente comprende un cambio menor. Estos cambios menores pueden identificarse, en parte, considerando el índice hidropático de los aminoácidos, como es conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Kyte et al. (1982) J. Mol. Biol. 157: 105-132). El índice hidropático de un aminoácido se basa en la consideración de su hidrofobicidad y su carga. En la técnica, se sabe que es posible realizar sustituciones por aminoácidos

con índices hidropáticos similares y aún retener una función apropiada. En un aspecto, se realizan sustituciones por aminoácidos que tienen índices hidropáticos de ± 2. La hidrofilicidad de los aminoácidos también puede usarse para determinar las sustituciones que han de resultar en proteínas que retendrán la función biológica. En el contexto de un péptido, la consideración de la hidrofilicidad de los aminoácidos permite calcular la máxima hidrofilicidad local promedio de dicho péptido, una medida útil de la que se ha informado que está bien correlacionada con la antigenicidad y la inmunogenicidad (véase, por ejemplo, la Patente de los EEUU Nº 4554101). La sustitución por aminoácidos con valores de hidrofilicidad similares puede resultar en péptidos que retengan la actividad biológica, por ejemplo, la inmunogenicidad, como es conocido en la técnica. En un aspecto, las sustituciones se realizan por aminoácidos que tienen valores de hidrofilicidad separados por ± 2. Tanto el índice de hidrofobicidad como el valor de hidrofilicidad de los aminoácidos están influidos por la cadena lateral particular de dicho aminoácido. De manera consistente con esta observación, ha de comprenderse que las sustituciones de aminoácidos que sean compatibles con la función biológica dependerán de la similitud relativa de los aminoácidos, y particularmente las cadenas laterales de dichos aminoácidos, determinada a partir de la hidrofobicidad, la hidrofilicidad, la carga, el tamaño y otras propiedades. Una “variante” también puede usarse parea describir un polipéptido o un fragmento de éste que han sido sometidos a un procesamiento diferencial, tal como por proteólisis, fosforilación u otra modificación posterior a la traducción, pero que aún retiene su actividad biológica o su reactividad por el antígeno, por ejemplo, la capacidad de unirse a

la IL-18. En la presente documentación, el uso de una “variante” abarca fragmentos de una variante, a menos que en el contexto se indique lo contrario.

I. Generación de una proteína de unión con DVD

[0177] Se proveen proteínas de unión con dominio variable dual, capaces de unirse a uno más blancos, y con métodos para prepararlas. En una forma de realización, la proteína de unión comprende una cadena polipeptídica, donde dicha cadena polipeptídica comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde VD1 es un primer dominio variable, VD2 es un segundo dominio variable, C es un dominio constante, X1 representa un aminoácido o un polipéptido, X2 representa una región Fc, y n es 0 ó 1. La proteína de unión puede generarse usando diversas técnicas. Se proveen vectores de expresión, células huésped y métodos para generar la proteína de unión.

A. Generación de los anticuerpos monoclonales parentales

[0178] Los dominios variables de la proteína de unión con DVD pueden obtenerse a partir de anticuerpos parentales, incluyendo anticuerpos policlonales y monoclonales que se unen a antígenos de interés. Estos anticuerpos pueden ser de ocurrencia natural o pueden generarse con tecnología de recombinación.

[0179] Los anticuerpos monoclonales pueden prepararse usando una amplia variedad de procedimientos conocidos en la técnica, que incluyen el uso de tecnologías de hibridoma, recombinantes y de presentación en fagos, o una combinación de éstas. Por ejemplo, se pueden producir anticuerpos monoclonales usando técnicas de hibridoma incluyendo las que son conocidas en la técnica y que se detallan, por ejemplo, en Harlow et al., *Antibodies*: *A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª ed. (1988)

Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed.); Hammerling, et al. (1981) en: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y.). El término “anticuerpo monoclonal”, como se lo usa en la presente, no se limita a los anticuerpos producidos con tecnología de hibridomas. El término “anticuerpo monoclonal” hace referencia a un anticuerpo que deriva de un clon individual, que incluye cualquier clon eucariota, procariota o de fago, y no el método con el que se lo produce. Los hibridomas se seleccionan, se clonan y se someten a un análisis adicional para determinar características deseables, incluyendo el desarrollo de hibridomas robustos, la producción de anticuerpos en gran cantidad y la presencia de características deseables en los anticuerpos, como se describirá en el Ejemplo 1 más adelante. Los hibridomas pueden cultivarse y expandirse *in vivo* en animales singeneicos, en animales que carecen de sistema inmune, por ejemplo, ratones desnudos, o en un cultivo celular *in vitro.* Los métodos para seleccionar, clonar y expandir hibridomas son bien conocidos por aquellos versados en la técnica. En una forma de realización particular, los hibridomas son hibridomas de ratón. En otra forma de realización, los hibridomas se producen en un animal no humano, en una especie distinta del ratón, tal como la rata, la oveja, el cerdo, el ganado bovino o el caballo. En otra forma de realización, los hibridomas son hibridomas humanos, donde se fusiona un mieloma humano no secretor con una célula humana donde se expresa un anticuerpo que se une a un antígeno específico.

[0180] También se generan anticuerpos monoclonales recombinantes a partir de linfocitos individuales aislados usando un procedimiento conocido en la técnica, tal como el método de anticuerpos con linfocitos seleccionados

(SLAM), como se describe en la Patente de los EEUU Nº 5627052, la Publicación PCT WO 92/02551, y Babcock, J.S. *et al.* (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:7843-7848. En este método, se identifican células individuales que secretan anticuerpos de interés, por ejemplo, linfocitos derivados de un animal inmunizados, se rescatan ADNc de las regiones variables de las cadenas pesada y liviana de las células por PCR con transcriptasa inversa, y luego se expresan estas regiones variables en el contexto de regiones constantes de inmunoglobulinas apropiadas (por ejemplo, regiones constantes humanes), en células huésped de mamíferos, tales como células COS o CHO. Después, las células huésped transfectadas con las secuencias de inmunoglobulinas amplificadas, derivadas de linfocitos seleccionados *in vivo*, pueden someterse a otros procedimientos de análisis y selección *in vitro*, por ejemplo, analizando las células transfectadas para aislar aquellas células que expresan anticuerpos contra el antígeno de interés. Las secuencias de inmunoglobulinas amplificadas pueden someterse a manipulaciones adicionales *in vitro*, por ejemplo, con métodos de maduración por afinidad *in vitro* como los que se describen en la Publicación PCT WO 97/29131 y la Publicación PCT WO 00/56772.

[0181] Los anticuerpos monoclonales también se producen inmunizando un animal no humano que comprende algunos o la totalidad de los loci de la inmunoglobulina humana con un antígeno de interés. En una forma de realización, el animal no humano es un ratón transgénico XENOMOUSE, una cepa de ratón modificada que comprende fragmentos grandes de loci de inmunoglobulina humana y presenta una producción de anticuerpos diferentes. Véanse, por ejemplo, Green et al. (1994) Nature Genet. 7: 13-21 y las Patentes de los EEUU Nro. 5916771, 5939598, 5985615, 5998209, 6075181, 6091001,

6114598 y 6130364. Véanse también las Publicaciones PCT Nº WO 91/10741; WO 94/02602; WO 96/34096; WO 96/33735; WO 98/16654; WO 98/24893; WO 98/50433; WO 99/45031; WO 99/53049; WO 00/09560; y WO 00/037504. El ratón transgénico XENOMOUSE® produce un repertorio humano tipo adulto de anticuerpos completamente humanos y genera anticuerpos monoclonales humanos específicos del antígeno El ratón transgénico XENOMOUSE contiene aproximadamente 80% del repertorio humano merced a la introducción de fragmentos YAC con la configuración de la línea germinal humana, con un tamaño en el orden de las megabases, que contienen loci de la cadena pesada humana y loci de la cadena liviana humana. Véase Mendez *et al.* (1997) Nature Genet. 15: 146-156, Green y Jakobovits (1998) *J. Exp. Med.* 188: 483-495.

[0182] También pueden usarse métodos in *vitro* para preparar los anticuerpos parentales, donde se analiza una biblioteca de anticuerpos para identificar un anticuerpo que tiene la especificidad de unión deseada. Los métodos para dicho examen de las bibliotecas de anticuerpos recombinantes son bien conocidos en la técnica e incluyen los métodos que se describen, por ejemplo, en Ladner et al. Patente de los EE.UU. N°: 5.223.409; publicaciones PCT N°: WO 92/18619; WO 91/17271; WO 92/20791; WO 92/15679; WO 93/01288; WO 92/01047; WO 92/09690 y WO 97/29131; Fuchs et al. (1991) Bio/Technology 9: 1370-1372; Hay et al. (1992) Hum. Antibod. Hybridomas 3: 81-85; Huse et al. (1989) Science 246: 1275-1281; McCafferty et al. (1990) Nature 348: 552-554; Griffiths et al. (1993) EMBO J. 12: 725-734; Hawkins et al. (1992) J. Mol. Biol. 226: 889-896; Clackson et al. (1991) Nature 352: 624-628; Gram et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 3576-3580; Garrad et al. (1991) Bio/Technology 9: 1373-1377; Hoogenboom et al. (1991) Nucl. Acid

Res. 19: 4133-4137; y Barbas et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 7978-7982, y publicación de Patente de los EE.UU. N°: 2003/0186374.

[0183] Los anticuerpos parentales de la presente también pueden generarse usando diversos métodos de presentación en fagos conocidos en la técnica. En los métodos de presentación en fagos, se presentan dominios de anticuerpos funcionales en la superficie de partículas de fagos que contienen las secuencias de polinucleótidos que los codifican. En particular, estos fagos pueden utilizarse para presentar dominios de unión al antígeno expresados a partir de un repertorio una biblioteca de combinación de anticuerpos (por ejemplo, humanos o murinos). Los fagos que expresan un dominio de unión al antígeno que se une al antígeno de interés pueden seleccionarse o identificarse con un antígeno, por ejemplo, usando un antígeno marcado un antígeno unido capturado en una superficie sólida o una esfera. Los fagos usados en estos métodos típicamente son fagos filamentosos, e incluyen los dominios de unión fd y M13, expresados a partir de fagos con Fab, Fv o dominios de anticuerpos Fv estabilizados por enlaces disulfuro fusionados en forma recombinante al gen III o al gen VIII de proteínas del fago. Los ejemplos de métodos de presentación en fagos que pueden usarse incluyen aquellos descriptos en Brinkman et al., *J. Inmunol. Methods* 182:41-50 (1995); Ames et al., *J. Inmunol. Methods* 184:177-186 (1995); Kettleborough et al., *Eur. J. Inmunol.* 24:952-958 (1994); Persic et al., Gene 187 9-18 (1997); Burton et al., *Advances in Inmunology* 57:191-280 (1994); la Solicitud PCT Nº PCT/GB91/01134; las Publicaciones PCT WO 90/02809, WO 91/10737, WO 92/01047, WO 92/18619, WO 93/11236, WO 95/15982, WO 95/20401; y las Patentes de los EEUU Nº 5698426, 5223409, 5403484, 5580717, 5427908,

5750753, 5821047, 5571698, 5427908, 5516637, 5780 225, 5658727, 5733743 y 5969108.

[0184] Como se describe en las referencias de la presente, una vez seleccionados los fagos, las regiones codificantes del anticuerpobtenidas de los fagos pueden aislarse y usarse para generar anticuerpos completos, incluyendo anticuerpos humanos o cualquier otro fragmento de unión al antígeno deseado, y pueden expresarse en cualquier huésped deseado, incluyendo células de mamíferos, células de insectos, células vegetales, levaduras y bacterias, por ejemplo, como se describirá con mayor detalle más adelante. Por ejemplo, también pueden emplearse procedimientos para la producción recombinante de fragmentos Fab, Fab' y $F(ab')_2$ donde se usan métodos conocidos en la técnica, tales como los que se describen en la Publicación PCT WO 92/22324; Mullinax et al., *BioTechniques* 12(6):864-869 (1992); Sawai et al., *AJRI* 34:26-34 (1995); y Better et al., *Science* 240:1041-1043 (1988). Los ejemplos de técnicas que pueden usarse para producir anticuerpos y Fv de cadena simple incluyen las que se describen en la Patente de los EEUU Nº 4946778 y 5258498; Huston et al., *Methods in Enzymology* 203:46-88 (1991); Shu et al., *PNAS* 90:7995-7999 (1993); y Skerra et al., *Science* 240:1038-1040 (1988).

[0185] Como alternativa al análisis de bibliotecas de anticuerpos recombinantes mediante la presentación en fagos, pueden aplicarse otras metodologías conocidas en la técnica para analizar grandes bibliotecas de combinación con el fin de identificar anticuerpos parentales. Un tipo de sistema de expresión alternativa es uno donde la biblioteca de anticuerpos recombinantes se expresa como fusiones de ARN-proteínas, como se describe

en la Publicación PCT Nº WO 98/31700, y en Roberts, O.W. y Szostak, J.W. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:12297-12302. En este sistema, se crea una fusión covalente entre un ARNm y el péptido la proteína que codifica mediante la traducción *in vitro* de ARNm sintéticos que contienen puromicina, un antibiótico aceptor de peptidilo, en su extremo 3'. Por consiguiente, un ARNm específico puede enriquecerse a partir de una mezcla compleja de ARNm (por ejemplo, una biblioteca de combinación) sobre la base de las propiedades del péptido la proteína codificada, por ejemplo, el anticuerpo la porción de éste, tales como la unión del anticuerpo la porción de éste al antígeno con especificidad dual. Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican anticuerpos o porciones de éstos, recuperadas del análisis de dichas bibliotecas, pueden expresarse por medios recombinantes como se describe en la presente (por ejemplo, en células huésped de mamífero), y más aún, pueden someterse a una maduración de afinidad adicional con procedimientos adicionales de análisis de fusiones de ARNm-péptidos en cuyas secuencias originales se han introducido mutaciones, o con otros métodos de maduración por afinidad *in vitro* de anticuerpos recombinantes, como se describe en la presente.

[0186] En otro abordaje, los anticuerpos parentales también pueden generarse usando métodos de presentación en levaduras conocidos en la técnica. En los métodos de presentación en levaduras, se usan métodos genéticos para unir dominios de anticuerpos a la pared celular de la levadura, de modo que sean presentados en la superficie de la levadura. En particular, estas levaduras pueden utilizarse para presentar dominios de unión al antígeno expresados a partir de un repertorio una biblioteca de combinación de

anticuerpos (por ejemplo, humanos o murinos). Los ejemplos de métodos de presentación en levaduras que pueden usarse para preparar los anticuerpos parentales incluyen aquellos descriptos en Patente de los EEUU Nº 6699658.

[0187] Los anticuerpos que se describen en la presente pueden ser sometidos a modificaciones adicionales para generar anticuerpos parentales con injertos de CDR y humanizados. Los anticuerpos parentales con injertos de CDR comprenden secuencias de las regiones variables de las cadenas pesada y liviana de un anticuerpo humano, donde una o más de las regiones CDR de la V_H y/o la V_L son reemplazadas por secuencias CDR de anticuerpos murinos que se unen a un antígeno de interés. Una secuencia de la región del marco de cualquier anticuerpo humano puede servir como molde para el injerto de CDR. Sin embargo, el reemplazo directo de cadenas en una de estas regiones de marco comúnmente resulta en una cierta pérdida de afinidad de unión al antígeno. Cuanto más homólogo es un anticuerpo humano al anticuerpo murinoriginal, menor es la probabilidad de que la combinación de las CDR murinas con la región del marco humana introduzca distorsiones en las CDR que puedan reducir la afinidad. Entonces, en una forma de realización, la región variable del marco humano seleccionada para reemplazar la región variable del marco murino, aparte de las CDR, tiene al menos a 65% de identidad de secuencia con la región variable del marco del anticuerpo murino. En una forma de realización, las regiones variables humanas y murinas, aparte de las CDR, tienen al menos 70% de identidad de secuencia. En una forma de realización particular, las regiones variables humanas y murinas, aparte de las CDR, tienen al menos 75% identidad de secuencia. En otra forma de realización, las regiones variables humanas y murinas, aparte de las CDR,

tienen al menos 80% de identidad de secuencia. Los métodos para producir dichos anticuerpos son conocidos en la técnica (véase EP 239400; Publicación PCT WO 91/09967; Patentes de los EEUU Nº 5225539, 5530101 y 5585089), reformulación de residuos en superficie [*veneering*] o reformulación de superficie [*resurfacing*] (EP 592106; EP 519596; Padlan, *Molecular Immunology* 28 (4/5):489-498 (1991); Studnicka et al., *Protein Engineering* 7(6):805-814 (1994); Roguska et al., *PNAS* 91:969-973 (1994)) y barajado de cadenas (Patente de los EEUU Nº 5565352); y anticuerpos anti-idiotípicos

[0188] Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpos de especies no humanas que se unen al antígeno deseado y tienen una o más regiones de determinación de la complementariedad (CDR) de la especie no humana, y regiones de marco de una molécula de inmunoglobulina humana. Las secuencias de Ig humanas conocidas se describen, por ejemplo, en www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi; www.atcc.org/phage/hdb.html; www.sciquest.com/; www.abcam.com/; www.antibodyresource.com/onlinecomp.html; www.public.iastate.edu/.about.pedro/research_tools.html; www.mgen.uni-heidelberg.de/SD/IT/IT.html; www.whfreeman.com/inmunology/CH-05/kuby05.htm; www.library.thinkquest.org/12429/Inmune/Antibody.html; www.hhmi.org/grants/lectures/1996/vlab/; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/mikeimages.html; www.anticuerporesource.com/; mcb.harvard.edu/BioLinks/Inmunology.html.www.inmunologylink.com/; pathbox.wustl.edu/.about.hcenter/index.html; www.biotech.ufl.edu/.about.hcl/; www.pebio.com/pa/340913/340913.html; www.nal.usda.gov/awic/pubs/antibody/;

www.m.ehimeu.acjp/.about.yasuhito/Elisa.html; www.biodesign.com/table.asp; www.icnet.uk/axp/facs/davies/links.html; www.biotech.ufl.edu/.about.fccl/protocol.html; www.isacnet.org/sites_geo.html; aximtl.imt.uni-marburg.de/.about.rek/AEPStart.html; baserv.uci.kun.nl/.about.jraats/linksl.html; www.recab.uni-hd.de/inmuno.bme.nwu.edu/; www.mrc-cpe.cam.ac.uk/imt-doc/public/INTRO.html; www.ibt.unam.mx/vir/V_mice.html; imgt.cnusc.fr:8104/; www.biochem.ucl.ac.uk/.about.martin/abs/index.html; antibody.bath.ac.uk/; abgen.cvm.tamu.edu/lab/wwwabgen.html; www.unizh.ch/.about.honegger/AHOseminar/Slide01.html; www.cryst.bbk.ac.uk/.about.ubcg07s/; www.nimr.mrc.ac.uk/CC/ccaewg/ccaewg.htm; www.path.cam.ac.uk/.about.mrc7/humanisation/TAHHP.html; www.ibt.unam.mx/vir/structure/stat_aim.html; www.biosci.missouri.edu/smithgp/index.html; www.cryst.bioc.cam.ac.uk/.about.fmolina/Webpages/Pept/spottech.html; www.jerini.de/fr roducts.htm; www.patents.ibm.com/ibm.html; Kabat et al., Sequences of Proteins of Inmunological Interest, Departamento de Salud de los EEUU (1983). Estas secuencias importadas pueden usarse para reducir la inmunogenicidad o reducir, mejorar o modificar la afinidad de unión, la velocidad de activación, la velocidad de desactivación, la avidez, la especificidad, la vida media o cualquier otra característica apropiada, como es conocido en la técnica.

[0189] Los residuos de la región del marco en las regiones del marco humano pueden reemplazarse por los residuos correspondientes de la CDR del

anticuerpo donante para alterar, por ejemplo, mejorar, la unión al antígeno. Estas sustituciones del marco de trabajo se identifican mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por modelación de las interacciones de los residuos de la CDR y del marco de trabajo para identificar los residuos del marco de trabajo que son importantes para la unión al antígeno y por comparación de secuencias para identificar residuos poco comunes del marco de trabajo en posiciones particulares. (Véase, por ejemplo, Patente de los EEUU Nº 5585089; Riechmann et al., *Nature* 332:323 (1988). Los modelos tridimensionales de la inmunoglobulina se hallan disponibles y son conocidos por aquellos versados en la técnica. Hay programas informáticos disponibles que permiten ilustrar y presentar estructuras conformacionales tridimensionales de secuencias de inmunoglobulinas candidatas seleccionadas. La inspección de estas representaciones permite analizar la participación de los residuos en el funcionamiento de la secuencia de inmunoglobulina candidata, es decir, el análisis de los residuos que influyen en la capacidad de unión de la inmunoglobulina candidata a su antígeno. De este modo, pueden aislarse y combinarse residuos FR de secuencias consenso e importadas con el fin de obtener una característica deseada en el anticuerpo, tal como la afinidad de unión por uno más antígenos blanco. En general, los residuos de las CDR tienen una influencia directa y más sustancial sobre la unión al antígeno. Los anticuerpos pueden humanizarse usando una variedad de procedimientos conocidos en la técnica, tales como, sin limitaciones, los que se describen en Jones et al. (1986) Nature 321: 522; Verhoeyen et al. (1988) Science 239: 1534; Sims et al. (1993) J. Immunol. 151: 2296; Chothia y Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901; Carter et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 4285; Presta

et al. (1993) J. Immunol. 151: 2623; Padlan (1991) Mol. Immunol. 28(4/5): 489-498; Studnicka et al. (1994) Prot. Engineer. 7(6): 805-814; Roguska et al., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 969-973; publicación PCT N°: WO 91/09967: US98/16280; US96/18978; US91/09630; US91/05939; US94/01234; GB89/01334; GB91/01134; GB92/01755; WO90/14443; WO90/14424; y WO90/14430; publicaciones de Patente Europea N°: EP 229246; EP 592,106; EP 519,596; y EP 239,400; y Patentes de los EE.UU. N°: 5.565.332; 5.723.323; 5.976.862; 5.824.514; 5.817.483; 5.814.476; 5.763.192; 5.723.323; 5.766.886; 5.714.352; 6.204.023; 6.180.370; 5.693.762; 5.530.101; 5.585.089; 5.225.539; y 4.816.567.

B. Criterio para la selección de anticuerpos monoclonales parentales

[0190] Una forma de realización comprende la selección de anticuerpos parentales con al menos una o más propiedades deseadas en la molécula DVD-Ig. En una forma de realización, la propiedad deseada se selecciona entre uno o más parámetros del anticuerpo. En otra forma de realización, los parámetros del anticuerpos son especificidad por el antígeno, afinidad por el antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento de epitope, estabilidad, solubilidad, eficacia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada de tejido, o unión a antígenortólogo.

B1. Afinidad por el antígeno

[0191] La afinidad deseada de un mAb terapéutico puede depender de la naturaleza del antígeno, y del criterio de valoración terapéutica deseada. En una forma de realización, los anticuerpos monoclonales tienen afinidades más altas (Kd = entre 0,01 y 0,50 pM) cuando bloquean la interacción receptor de citoquina-citoquina ya que dichas interacciones son generalmente interacciones

de alta afinidad (por ejemplo, rangos <pM – <nM). En tales casos, la afinidad del mAb por su blanco debería ser igual o mejor que la afinidad de la citoquina (ligando) por su receptor. Por otra parte, un mAb con menor afinidad (rango > nM) podría ser eficaz terapéuticamente por ejemplo, en la depuración de proteínas circulantes potencialmente patogénicas como por ejemplo, anticuerpos monoclonales que se unen a, secuestran, y elimine las especies circulantes de amiloide A-β. En otros casos, la reducción de la afinidad de un mAb con alta afinidad existente por mutagénesis sitio dirigida o usando un mAb con menor afinidad por su blanco, se podría usar para evitar los potenciales efectos secundarios como por ejemplo, un mAb con alta afinidad puede secuestrar/neutralizar todos sus blancos pretendidos, de este modo reduciendo/eliminando completamente la o las funciones de la proteína objetivo. En este marco, a mAb con baja afinidad puede secuestrar/neutralizar una fracción del blanco que puede ser la responsable de los síntomas de la enfermedad (los niveles patológicos o sobreproducidos), permitiendo de este modo que una fracción del blanco continúe cumpliendo su función o funciones fisiológicas normales. Por lo tanto, puede ser posible reducer el Kd para ajustar la dosis y/o reducir los efectos secundarios. La afinidad del mAb parental puede cumplir un papel en el direccionamiento apropiado a moléculas de la superficie celular para alcanzar un resultado terapéutico deseado. Por ejemplo, si un blanco se expresa en células cancerígenas con alta densidad y en células normales con baja densidad, un mAb con baja afinidad se unirá a un mayor número de blancos en las células tumorales que en las células normales, dando como resultado la eliminación de la célula tumoral a través de ADCC ó CDC, y por lo tanto podría tener efectos terapéuticos deseados. De este modo,

la selección de un mAb con afinidad deseada puede ser de interés tanto para blancos solubles como para los de superficie.

[0192] La señalización de un receptor cuando se produce la interacción con su ligando puede depender de la afinidad de la interacción receptor-ligando. De modo similar, es concebible que la afinidad de un mAb por un receptor de superficie podría determinar la naturaleza de la señalización intracelular y si el mAb puede transmitir una señal agonista o antagonista. La naturaleza basada en la afinidad de la señalización mediada por mAb puede tener un impacto en su perfil de efectos secundarios. Por lo tanto, se necesita determinar con cuidado la afinidad deseada y las funciones deseadas de los anticuerpos monoclonales terapéuticos por medio de experimentación *in vitro* e *in vivo*.

[0193] El Kd deseado de una proteína de unión (por ejemplo, un anticuerpo) se puede determinar experimentalmente dependiendo del resultado terapéutico deseado. En una forma de realización se seleccionan los anticuerpos parentales con afinidad (Kd) por un antígeno particular igual a, o mejor que, la afinidad deseada de una DVD-Ig por el mismo antígeno. Los anticuerpos parentales para una molécula de DVD-Ig dada puede ser el mismo anticuerpo o pueden ser anticuerpos diferentes. La afinidad y cinética de unión a antígeno se evalúan por Biacore u otra técnica similar. En una forma de realización, cada anticuerpo parental tiene una constante de disociación (Kd) de su antígeno de: al menos aproximadamente 10^{-7} M; al menos aproximadamente 10^{-8} M; al menos aproximadamente 10^{-9} M; al menos aproximadamente 10^{-10} M; al menos aproximadamente 10^{-11} M; al menos aproximadamente 10^{-12} M; y como máximo 10^{-13} M. El primer anticuerpo

parental del cual se obtiene VD1 y el segundo anticuerpo parental del cual se obtiene VD2, pueden tener afinidad (K_D) similar o diferente por el respectivo antígeno. Cada anticuerpo parental tiene una constante de velocidad de asociación (Kon) al antígeno de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^3M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^4M^{-1}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^5M^{-1}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^6M^{-1}s^{-1}$, según se midió por resonancia de plasmón superficial. El primer anticuerpo parental del cual se obtiene VD1 y el segundo anticuerpo parental del cual se obtiene VD2, pueden tener una constante de velocidad de asociación (Kon) similar o diferente por el respectivo antígeno. En una forma de realización, cada anticuerpo parental tiene una constante de velocidad de disociación (Koff) del antígeno de: al menos aproximadamente $10^{-3}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^{-4}s^{-1}$; al menos aproximadamente $10^{-5}s^{-1}$; y al menos aproximadamente $10^{-6}s^{-1}$, según se midió por resonancia de plasmón superficial. El primer anticuerpo parental del cual se obtiene VD1 y el segundo anticuerpo parental del cual se obtiene VD2, pueden tener una constante de velocidad de disociación (Koff) similar o diferente por el respectivo antígeno.

B2. Potencia

[0194] La afinidad/potencia de anticuerpos monoclonales parentales dependerá del resultado terapéutico deseado. Por ejemplo, para interacciones receptor-ligando (O-L) la afinidad (kd) es igual o mejor que el kd O-L (rango pM). Para la simple depuración de una proteína circulante patológica, el kd podría estar en el rango nM, por ejemplo, depuración de diferentes especies de péptido A-β circulante. Adicionalmente, el kd también dependerá de si el blanco

expresa copias múltiples del mismo epitope por ejemplo un epitope conformacional de direccionamiento del mAb en oligómeros Aβ.

[0195] Cuando VD1 y VD2 se unen al mismo antígeno, pero a diferentes epitopes, la DVD-Ig contendrá 4 sitios de unión para el mismo antígeno, aumentando de esta manera la avidez y así el kd aparente de la DVD-Ig. En una forma de realización, se seleccionan los anticuerpos parentales con igual o menor kd que el deseado en la DVD-Ig. Las consideraciones de afinidad de un mAb parental también pueden depender de si el DVD-Ig contiene cuatro más sitios de unión a idénticos (es decir; una DVD-Ig de un único mAb). En este caso, el kd aparente podría ser mayor que el mAb debido a su avidez. Dicha DVD-Ig se puede emplear para entrecruzar receptores de superficie, aumentar la potencia de neutralización, potenciar la depuración de proteínas patológicas, etc.

[0196] En una forma de realización se seleccionan los anticuerpos parentales con potencia de neutralización por un antígeno específico igual o mejor que el potencial de neutralización de la DVD-Ig por el mismo antígeno. La potencia de neutralización se puede evaluar por medio de un bioensayo dependiente de blanco en donde las células de un tipo apropiado producen una señal que se puede medir (es decir proliferación o producción de citoquina) en respuesta a una estimulación del blanco, y la neutralización del blanco por el mAb puede reducir la señal en un modo dependiente de la dosis.

B3. Funciones biológicas

[0197] Los anticuerpos monoclonales pueden desempeñar potencialmente muchas funciones. Algunas de estas funciones se enumeran en la Tabla 1. Estas funciones se pueden evaluar tanto por ensayos *in vitro* (por

ejemplo, ensayos en base a células y bioquímicos) así como con modelos animales *in vivo*.

Tabla 1: Algunas potenciales aplicaciones para anticuerpos terapéuticos

Blanco (Clase)	Mecanismo de acción (blanco)
Soluble (citoquinas, otros)	Neutralización de la actividad (por ejemplo, una citoquina) Potenciar la depuración (por ejemplo, oligómeros Aβ) Aumentar la vida media (por ejemplo, GLP 1)
Superficie celular (Receptores, otros)	Agonista (por ejemplo, GLP1 O; EPO; etc.) Antagonista (por ejemplo, integrinas; etc.) Citotóxico (CD 20; etc.)
Depósitos de proteínas	Potenciar depuración/degradación (por ejemplo, placas Aβ, depósitos amiloides)

[0198] Se pueden seleccionar mAbs con diferentes funciones a las descritas en los ejemplos en la presente documentación en la Tabla 1 para obtener un resultado terapéutico deseado. Se pueden usar dos o más anticuerpos monoclonales parentales seleccionados con formato DVD-Ig para lograr dos funciones distintas en una única molécula DVD-Ig. Por ejemplo, se puede generar una DVD-Ig por selección de un mAb parental que neutralice la función de una citoquina específica, y seleccionar una mAb parental que potencie la depuración de una proteína patológica. Similarmente, se pueden seleccionar dos anticuerpos monoclonales parentales que reconozcan dos receptores de superficie celular diferentes, por ejemplo, un mAb con una función agonista sobre un receptor y el otro mAb con una función antagonista sobre un receptor diferente. Estos dos anticuerpos monoclonales seleccionados, cada uno con una función distinta, se pueden usar para construir una única molécula de DVD-Ig que tendrá dos funciones diferentes (agonista y antagonista) de los anticuerpos monoclonales en una única

molécula. Similarmente, se pueden usar dos anticuerpos monoclonales antagonistas a receptores de superficie celular, cada uno bloqueando la unión de los respectivos ligandos de receptor (por ejemplo, EGF e IGF) con un formato DVD-Ig. Por el contrario, se puede seleccionar un mAb anti-receptor antagonista (por ejemplo, anti-EGFR) y un mAb anti-mediador soluble neutralizante (por ejemplo, anti-IGF1/2) para hacer un DVD-Ig.

B4. Reconocimiento de epitope:

[0199] Regiones diferentes de proteínas pueden cumplir diferentes funciones. Por ejemplo regiones específicas de una citoquina interaccionan con el receptor de citoquina para dar lugar a la activación del receptor mientras que otras regiones de la proteína pueden ser requeridas para la estabilización de la citoquina. En este caso uno puede seleccionar un mAb que se une específicamente a la región o regiones de interacción con el receptor en la citoquina y de este modo bloquear la interacción citoquina-receptor. En algunos casos, por ejemplo ciertos receptores de quimoquinas que unen ligandos múltiples, se puede seleccionar un mAb que se une al epitope (región en el receptor de quimoquina) que interacciona con sólo un ligando. En otros casos, los anticuerpos monoclonales pueden unirse a epitopes sobre un blanco que no son directamente responsables de las funciones fisiológicas de la proteína, pero la unión de mAb a estas regiones podría interferir con las funciones fisiológicas (impedimento estérico) o alterar la conformación de la proteína de modo tal que la proteína no puede funcionar (mAb a receptores con ligandos múltiples que alteran la conformación del receptor de forma que ninguno de los ligandos se puede unir). También se han identificado anticuerpos monoclonales

anti-citoquina que no bloquean la unión de la citoquina a su receptor, pero bloquean la transducción de señales (por ejemplo, 125-2H, un mAb anti-IL-18).

[0200] Los ejemplos de epitopes y funciones de mAb incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, bloqueo de la interacción Receptor-Ligando (O-L) (mAb neutralizante que se une al sitio de interacción con O); impedimento estérico que da como resultado una unión a O disminuida o nula. Un Ab puede unirse al blanco en un sitio diferente del sitio de unión al receptor, pero todavía interferir con la unión al receptor y funciones del blanco por inducción de cambios conformacionales y eliminar la función (por ejemplo, Xolair), unirse a O pero bloquear la señalización (125-2H).

[0201] En una forma de realización, el mAb parental necesita estar dirigido al epitope apropiado para una eficacia máxima. Dicho epitope debe ser conservado en la DVD-Ig. El epitope de unión a un mAb se puede determinar por medio de muchas técnicas, incluyendo co-cristalografía, proteólisis limitada de complejos mAb-antígeno acoplado al mapeo del péptido por espectrometría de masa (Legros V. et al 2000 Protein Sci. 9:1002-10), bibliotecas de péptidos por expresión en fagos (O'Connor KH et al 2005 J Immunol Methods. 299:21-35), así como mutagénesis (Wu C. et al . 2003 J Immunol 170:5571-7).

B5. Propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas:

[0202] El tratamiento terapéutico con anticuerpos con frecuencia requiere la administración de altas dosis, con frecuencia varios mg/kg (debido a la baja potencia en términos de cómo consecuencia de un generalmente gran peso molecular). Con el objetivo de adecuarse a la conformidad del paciente y de abordar adecuadamente las terapias de enfermedades crónicas y el tratamiento ambulatorio, se desea la administración subcutánea (s.c.) o

intramuscular (i.m.) de mAbs terapéuticos. Por ejemplo, el volumen máximo deseado para una administración s.c. es aproximadamente 1,0 mL, y por lo tanto, son deseables concentraciones >100 mg/mL para limitar el número de inyecciones por dosis. En una forma de realización, el anticuerpo terapéutico se administra en una dosis. El desarrollo de dichas formulaciones está limitado, sin embargo, por interacciones proteína-proteína (por ejemplo, agregación, que potencialmente aumenta los riesgos de inmunogenicidad) y por limitaciones durante el procesamiento y administración (por ejemplo, viscosidad). Consecuentemente, las grandes cantidades requeridas para la eficacia clínica y las limitaciones en el desarrollo asociadas limitan el completo aprovechamiento del potencial de la formulación del anticuerpo y la administración s.c. en regímenes de altas dosis. Es evidente que las propiedades fisicoquímicas y farmacéuticas de una molécula proteína y la solución de proteína son de extrema importancia, por ejemplo, características de estabilidad, solubilidad y viscosidad.

B5.1. Estabilidad:

[0203] Una formulación de anticuerpo "estable" es una en la cual el anticuerpo en la misma esencialmente conserva sus su estabilidad física y/o estabilidad química y/o actividad biológica con el almacenamiento. La estabilidad se puede medir a una temperatura seleccionada durante un período de tiempo seleccionado. En una forma de realización, el anticuerpo en la formulación es estable a temperatura ambiente (aproximadamente 30ºC) o a 40ºC durante al menos 1 mes y/o estable a aproximadamente entre 2 y 8ºC durante al menos 1 año, tal como durante al menos 2 años. Además, en una forma de realización, la formulación es estable luego del congelamiento (a, por

ejemplo, -70ºC) y descongelamiento de la formulación, más adelante referido como un "ciclo de congelamiento/descongelamiento". En otro ejemplo, una formulación "estable" puede ser una en donde menos de aproximadamente 10% y menos de aproximadamente 5% de la proteína está presente como un agregado en la formulación.

[0204] Se desea una DVD-Ig que sea estable *in vitro* a diferentes temperaturas durante un período de tiempo extenso. Uno puede lograr esto mediante un rápido tamizaje de mAbs parentales que sean estables *in vitro* a temperaturas elevadas, por ejemplo, a 40°C durante entre 2 y 4 semanas, y luego evaluar la estabilidad. Durante el almacenamiento a entre 2 y 8°C, la proteína muestra estabilidad durante al menos 12 meses, por ejemplo, al menos 24 meses. La estabilidad (% de molécula intacta, monomérica) se puede evaluar usando diferentes técnicas tales como cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de exclusión molecular, SDS-PAGE, así como ensayo de bioactividad. Para una lista más comprensiva de técnicas analíticas que se pueden emplear para analizar las modificaciones covalentes y conformacionales por favor véase Jones, A. J. S. (1993) Analytical methods for the assessment of protein formulations y delivery systems. En: Cleland, J. L.; Langer, O., editores. Formulation y delivery of peptides y proteins, 1^{era} edición, Washington, ACS, pg. 22-45; y Pearlman, O.; Nguyen, T. H.(1990) Analysis of protein drugs. En: Lee, V. H., editor. Peptide y protein drug delivery, 1^{era} edición, New York, Marcel Dekker, Inc., pg. 247-301.

[0205] Heterogeneidad y formación de agregado: la estabilidad del anticuerpo puede ser tal que la formulación puede mostrar menos de aproximadamente 10%, tal como, menos de aproximadamente 5%, En otra

forma de realización, menos de aproximadamente 2%, tal como, en el rango entre 0,5% y 1,5% o menos en el material anti-GMP que está presente como agregado. La cromatográfica de exclusión molecular es un método que es sensible, reproducible, y muy robusto en la detección de agregados de proteína.

[0206] Adicionalmente a niveles bajos de agregados, el anticuerpo debe, en una forma de realización, ser químicamente estable. La estabilidad química puede ser determinada por cromatografía de intercambio iónico (por ejemplo, cromatografía de intercambio catiónico aniónico), cromatografía de interacción hidrofóbica, u otros métodos tales como isoelectroenfoque o electroforesis capilar. Por ejemplo, la estabilidad química del un anticuerpo puede ser tal que luego del almacenamiento durante al menos 12 meses a entre 2 y 8°C, el pico que representa el anticuerpo no modificado en una cromatografía de intercambio catiónico puede aumentar no más del 20%, tal como, no más del 10%, tal como, no más del 5% en comparación con la solución de anticuerpo antes del ensayo de almacenamiento.

[0207] En una forma de realización, los anticuerpos parentales muestran integridad estructural; correcta formación de puentes disulfuro, y correcto plegamiento: la inestabilidad química debida a cambios en la estructura secundaria o terciaria de un anticuerpo puede impactar en la actividad del anticuerpo. Por ejemplo, la estabilidad indicada por la actividad del anticuerpo puede ser tal que luego del almacenamiento de al menos 12 meses a entre 2 y 8°C la actividad del anticuerpo pueda disminuir no más del 50%, tal como no más del 30%, o incluso no más del 10%, tal como no más del 5% o 1% en comparación con la solución de anticuerpo antes del ensayo de

almacenamiento. Se pueden emplear ensayos de unión a antígeno para determinar la actividad del anticuerpo.

B5.2. Solubilidad:

[0208] La "solubilidad" de un mAb se correlaciona con la producción de una IgG monomérica correctamente plegada. La solubilidad de la IgG por lo tanto puede ser evaluada por HPLC. Por ejemplo, la IgG soluble (monomérica) dará lugar a un pico único en el cromatograma de HPLC, mientras que la insoluble (por ejemplo, multimérica y agregada) dará lugar a varios picos. Una persona versada en la técnica tendrá por lo tanto la capacidad de detectar un aumento disminución en la solubilidad de una IgG usando técnicas de HPLC de rutina. Para una lista más comprensiva de técnicas analíticas que se pueden emplear para analizar la solubilidad (véase Jones, A. G. Dep. Chem. Biochem. Eng., Univ. Coll. London, London, UK. Editor(es): Shamlou, P. Ayazi. Process. Solid-Liq. Suspensions (1993), 93-117. Editorial: Butterworth-Heinemann, Oxford, UK y Pearlman, Rodney; Nguyen, Tue H, Advances in Parenteral Sciences (1990), 4 (Pept. Protein Drug Delivery), 247-301). La solubilidad de un mAb terapéutico es crítica para la formulación a altas concentraciones requeridas con frecuencia para la adecuada dosificación. Tal como se describe en la presente documentación, solubilidades >100 mg/mL pueden ser requeridas para permitir la dosificación eficaz del anticuerpo. Por ejemplo, la solubilidad del anticuerpo no puede ser menos de aproximadamente 5 mg/mL en la fase de investigación temprana, no menos de aproximadamente 25 mg/mL en estadios de procesos avanzados de la ciencia, no menos de aproximadamente 100 mg/mL, no menos de aproximadamente 150 mg/mL. Es obvio para una persona versada en la técnica que entre las propiedades

intrínsecas de una molécula proteína son importantes las propiedades fisicoquímicas de la solución de proteína, por ejemplo, estabilidad, solubilidad, viscosidad. Sin embargo, una persona versada en la técnica apreciará que existe una gran variedad de excipientes que se pueden usar como aditivos para afectar beneficiosamente las características de la formulación de proteína final. Estos excipientes pueden incluir: (i) solventes líquidos, cosolventes (por ejemplo, alcoholes tales como etanol); (ii) agentes amortiguadores (por ejemplo, fosfato, acetato, citrato, aminoácidos amortiguadores); (iii) azúcares o alcoholes azúcares (por ejemplo, sacarosa, trealosa, fructosa, rafinosa, manitol, sorbitol, dextranos); (iv) tensioactivos (por ejemplo, polisorbato 20, 40, 60, 80, poloxámeros); (v) modificadores de isotonicidad (por ejemplo, sales tales como NaCl, azúcares, alcoholes azúcares); y (vi) otros (por ejemplo, preservantes, agentes quelantes, antioxidantes, sustancias quelantes (por ejemplo, EDTA), polímeros biodegradables, moléculas vehículo (por ejemplo, HSA, PEGs).

[0209] La viscosidad es un parámetro de gran importancia con respecto a la fabricación del anticuerpo y el procesamiento del anticuerpo (por ejemplo, diafiltración/ultrafiltración), procesos de llenado y terminado (aspectos de bombeo, aspectos de filtración) y aspectos de administración (jeringabilidad, administración con dispositivo sofisticado). Las bajas viscosidades permiten que la solución líquida del anticuerpo tenga altas concentraciones. Esto permite que la misma dosis sea administrada en pequeños volúmenes. Pequeños volúmenes de inyección forman parte de la ventaja de menor dolor en la sensación de la inyección, y las soluciones no tienen que ser necesariamente isotónicas para reducir el dolor en las inyecciones en el paciente. La viscosidad de la solución de anticuerpo puede ser tal que a velocidades de cizalla de 100

(1/s) la viscosidad de la solución de anticuerpo es menor que 200 mPa s, menor a 125 mPa s, menor a 70 mPa s, menor a 25 mPa s o incluso menor a 10 mPa s.

B 5.3. Eficacia de producción

[0210] La generación de una DVD-Ig que se expresa eficazmente en células mamíferas, tales como células de ovarios de hámster chino (CHO), requerirá en una forma de realización dos anticuerpos monoclonales parentales que se expresan eficazmente en células mamíferas. El rendimiento de producción de una línea mamífera estable (es decir CHO) debe ser superior a aproximadamente 0,5g/l, superior a aproximadamente 1g/l, en el rango de aproximadamente entre 2 y 5 g/l o más (Kipriyanov SM, Little M. 1999 Mol Biotechnol. 12:173-201; Carroll S, Al-Rubeai M. 2004 Expert Opin Biol Ther. 4:1821-9).

[0211] La producción de anticuerpos y proteínas de fusión Ig en células mamíferas está influenciada por varios factores. El diseño del vector de expresión por medio de la incorporación de promotores fuertes, potenciadores y marcadores de selección puede maximizar la transcripción del gene de interés a partir de una copia del vector integrado. La identificación de los sitios de integración del vector que son permisivos para altos niveles de transcripción del gen pueden aumentar la expresión de la proteína de un vector (Wurm et al, 2004, Nature Biotechnology , 2004, Vol/Iss/Pg. 22/11 (1393-1398)). Además, los niveles de producción son afectados por la relación de las cadenas pesadas y livianas del anticuerpo y diferentes pasos en el proceso de ensamble y secreción de la proteína (Jiang et al. 2006, Biotechnology Progress, Jan-Feb 2006, vol. 22, no. 1, p. 313-8).

B 6. Inmunogenicidad

[0212] La administración de un mAb terapéutico puede dar como resultado con cierta incidencia una respuesta inmune (es decir, la formación de anticuerpos endógenos dirigidos contra el mAb terapéutico). Los potenciales elementos que pueden inducir inmunogenicidad deben ser analizados durante la selección de los anticuerpos monoclonales parentales, y se deben realizar pasos para reducir dichos riesgos para optimizar los anticuerpos monoclonales parentales antes de la construcción de DVD-Ig. Se ha encontrado que los anticuerpos derivados de ratón son altamente inmunogénicos en pacientes. La generación de anticuerpos quiméricos que comprenden regiones variables de ratón y constantes de humanos presentan un próximo paso lógico para reducir la inmunogenicidad de los anticuerpos terapéuticos (Morrison y Schlom, 1990). Como alternativa, la inmunogenicidad se puede reducir transfiriendo secuencias CDR murinas a la estructura del anticuerpo humano (rediseño/injerto de CDR/humanización), como está descrito para un anticuerpo terapéutico por Riechmann et al., (1988) Nature 332: 323-327. Otro método se refiere como “reformulación de superficie [*resurfacing*]” o “reformulación de los residuos de superficie [*veneering*]”, comenzando con los dominios variables de cadena liviana y pesada de roedor, sólo se alteran los aminoácidos de la estructura accesibles en superficie a los de humano, mientras que las CDR y los aminoácidos escondidos se conservan del anticuerpo de roedor parental (Roguska et al., 1996 Prot. Engineer 9: 895-904). En otro tipo de humanización, en lugar de injertar las CDRs enteras, una técnica injerta sólo las “regiones determinantes de especificidad” (SDRs), definidas como el subconjunto de residuos de CDR que están involucrados en la unión del anticuerpo a su blanco

(Kashmiri et al., 2005 Methods 36(1): 25-34). Esto necesita de la identificación de las SDRs por medio del análisis de las estructuras tridimensionales disponibles de los complejos anticuerpo-blanco el análisis por mutación de los residuos de CDR del anticuerpo para determinar cuáles interaccionan con el blanco. Como alternativa, los anticuerpos completamente humanos pueden tener una inmunogenicidad reducida en comparación con los anticuerpos murinos, quiméricos o humanizados.

[0213] Otra estrategia para reducir la inmunogenicidad de anticuerpos terapéuticos es la eliminación de ciertas secuencias específicas que se predice como inmunogénicas. En una estrategia, luego de una primera generación se ha ensayado la biología en humanos y se encontró inaceptablemente inmunogénico, los epitopes de células B se pueden mapear y luego alterarse para evitar la detección inmune. Otra estrategia usa métodos para predecir y eliminar potenciales epitopes de células T. Se han desarrollado métodos computacionales para estudiar e identificar las secuencias de péptidos de terapéuticos biológicos con el potencial de unirse a proteínas MHC (Desmet et al., 2005 Proteins 58: 53-69)). Como alternativa, se puede usar un método en base a células dendríticas humanas para identificar epitopes de células T $CD4^+$ en potenciales alergenos proteicos (Stickler et al. (2000) J. Immunother. 23: 654-60; S.L. Morrison y J. Schlom (1990) Important Adv. Oncol. 3–18; Riechmann et al. (1988) Nature 332: 323-327; Roguska et al. (1996) Protein Engineer. 9: 895-904; Kashmiri et al. (2005) Methods 36(1): 25-34; Desmet et al. (2005) Proteins 58: 53-69; y Stickler et al. (2000) J. Immunotherapy 23: 654-60.)

B 7. Eficacia *in vivo*

[0214] Para generar una molécula DVD-Ig con eficacia *in vivo* deseada, es importante generar y seleccionar mAbs con eficacia *in vivo* deseada similar cuando se da en combinación. Sin embargo, en algunos casos la DVD-Ig puede exhibir una eficacia *in vivo* que no puede ser lograda con la combinación de dos mAbs separados. Por ejemplo, una DVD-Ig puede acercar dos blancos induciendo una actividad que no se puede alcanzar con la combinación de dos mAbs separados. En la sección B 3 de la presente documentación se describen funciones biológicas deseables adicionales. Los anticuerpos parentales con características deseables en la molécula DVD-Ig se pueden seleccionar en base a los factores tales como farmacocinética ½; distribución tisular; blancos solubles versus de superficie celular; y concentración-soluble/densidad-superficie del blanco.

B 8. Distribución tisular *in vivo*

[0215] Para generar una molécula DVD-Ig con una distribución tisular *in vivo* deseada, en una forma de realización se deben seleccionar mAbs parentales con similar perfil de distribución tisular *in vivo* deseada. En este sentido, los mAbs parentales pueden comprender el mismo anticuerpo o anticuerpos diferentes. Como alternativa, en base a los mecanismos de la estrategia de direccionamiento específico dual, puede en otros casos no ser necesaria la selección de mAbs parentales con la similitud en la distribución tisular *in vivo* deseada cuando se da en combinación. Por ejemplo, en el caso de una DVD-Ig en donde un componente de unión dirige la DVD-Ig a un sitio específico llevando de esta manera al segundo componente de unión al mismo sitio blanco. Por ejemplo, una especificidad de unión de una DVD-Ig podría

estar dirigida a páncreas (células del islote) y la otra especificidad podría llevar GLP1 al páncreas para inducir insulina.

B 9. Isotipo:

[0216] Para generar una molécula DVD-Ig con propiedades deseadas incluyendo, a modo de ejemplo ilustrativo, isotipo, funciones efectoras y la vida media de circulación, en una forma de realización se seleccionan mAbs parentales con las funciones efectoras Fc apropiadas dependiendo de la utilidad terapéutica y de los criterios de valoración terapéutica deseada. Los mAbs parentales pueden comprender el mismo anticuerpo o anticuerpos diferentes. Hay cinco clases o isotipos de cadena pesada principales, algunos de los cuales tienen varios subtipos y estos determinan las funciones efectoras de una molécula de anticuerpo. Estas funciones efectoras residen en la región bisagra, dominios CH2 y CH3 de la molécula de anticuerpo. Sin embargo, los residuos en otras partes de una molécula de anticuerpo pueden tener igualmente efectos en las funciones efectoras. La región bisagra de las funciones efectoras Fc incluye: (i) citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo, (ii) unión a complemento (C1q), activación y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC), (iii) fagocitosis/depuración de complejos antígeno-anticuerpo, y (iv) liberación de citoquina en algunos casos. Estas funciones efectoras Fc de una molécula de anticuerpo están mediadas por medio de la interacción de la región Fc con un conjunto de receptores de superficie celular específicos de clase. Los anticuerpos del isotipo IgG1 son más activos mientras que IgG2 e IgG4 tienen mínimas o ninguna función efectora. Las funciones efectoras de los anticuerpos IgG están mediadas por interacciones con tres tipos de receptores de Fc celular estructuralmente

homólogos (y subtipos) (FcgR1, FcgRII y FcgRIII). Estas funciones efectoras de una IgG1 se pueden eliminar por mutación de residuos aminoácidos específicos en la región bisagra inferior (por ejemplo, L234A, L235A) que son requeridos para la unión FcgR y C1q. Los residuos de aminoácidos en la región Fc, en particular los dominios CH2-CH3, también determinan la vida media de circulación de la molécula de anticuerpo. Esta función de Fc está mediada por la unión de la región Fc al receptor Fc neonatal (FcRn) que es responsable para la recirculación de las moléculas de anticuerpo desde los lisosomas ácidos nuevamente a la circulación general.

[0217] Si un mAb debe tener un isotipo activo uno inactivo, dependerá del criterio de valoración terapéutico deseado para un anticuerpo. Más adelante se enumeran algunos ejemplos de uso de isotipos y resultado terapéutico deseado:

a) Si el criterio de valoración deseado es la neutralización funcional de una citoquina soluble, entonces se puede usar un isotipo inactivo;
b) Si el criterio de valoración deseado es la depuración de una proteína patológica, se puede usar un isotipo activo;
c) Si el resultado deseado es la depuración de agregados de proteína, se puede usar un isotipo activo;
d) Si el resultado deseado es antagonizar un receptor de superficie, se puede usar un isotipo inactivo (Tysabri, IgG4; OKT3, IgG1 mutada);
e) Si el resultado deseado es eliminar las células blanco, se puede usar un isotipo activo (Herceptina, IgG1 (y con funciones efectoras potenciadas); y
f) Si el resultado deseado es quitar proteínas de la circulación sin entrar al

SNC, se puede usar un isotipo IgM (por ejemplo, depuración de especies de péptidos Ab circulantes).

Las funciones efectoras Fc de un mAb parental se puede determinar por diferentes métodos *in vitro* conocidos en la técnica.

[0218] Tal como se discutió, la selección del isotipo, y de esta manera las funciones efectoras dependerán del criterio de valoración terapéutico deseado. En los casos en donde se desea la simple neutralización de un blanco circulante, por ejemplo bloqueo de las interacciones receptor-ligando, las funciones efectoras pueden ser no requeridas. En tales casos, se desean los isotipos o mutaciones en la región Fc de un anticuerpo que eliminan las funciones efectoras. En otros casos en donde la eliminación de células blanco es el criterio de valoración terapéutico, se desean por ejemplo la eliminación de células tumorales, isotipos o mutaciones o eliminación de fucosas en la región Fc que potencie las funciones efectoras (Presta GL, Adv. Drug Delivery Rev. 58:640-656, 2006; Satoh M., Iida S., Shitara K. Expert Opinion Biol. Ther. 6:1161-1173, 2006). De manera similar, dependiendo de la utilidad terapéutica, la vida media de circulación de una molécula de anticuerpo se puede reducir/prolongar por modulación de las interacciones anticuerpo-FcRn introduciendo mutaciones específicas en la región Fc (Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. J. Biol. Chem. 281:23514-23524, 2006; Petkova SB., Akilesh S., Sproule TJ. et al. Internat. Immunol. 18:1759-1769, 2006; Vaccaro C., Bawdon O., Wanjie S et al. PNAS 103:18709-18714, 2007).

[0219] La información publicada sobre los diferentes residuos que inluyen en las diferentes funciones efectoras de un mAb terapéutico normal puede requerir que sea confirmada para DVD-Ig. Puede ser posible que en un

formato DVD-Ig adicional (diferente) los residuos de la región Fc, diferentes de aquellos identificados para la modulación de las funciones efectoras del anticuerpo monoclonal, puedan ser importantes.

[0220] En conjunto, la decisión de cuales funciones efectoras Fc (isotipo) serán criticas en el formato DVD-Ig final dependerá de la indicación de la enfermedad, blanco terapéutico, criterio de valoración terapéutico deseado y consideraciones de seguridad. Más adelante se enumeran regiones constantes apropiadas de cadena pesada y cadena liviana ejemplificativas que incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo:

- IgG1 - alotipo: G1mz
- IgG1 mutante - A234, A235
- IgG2 - alotipo: G2m(n-)
- Kappa - Km3
- Lambda

[0221] **Estudios de receptor de Fc y C1q**: La posibilidad de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC) y citotoxicidad dependiente de complemento (CDC) no deseadas por formación de complejos de anticuerpo a cualquier blanco sobreexpresado en las membranas celulares, puede ser abolida por las mutaciones en la región bisagra (por ejemplo, L234A, L235A). Estos aminoácidos sustituidos, presentes en la región bisagra de IgG1 del mAb, se espera que den como resultado una unión disminuida de mAb a los receptores de Fc humano (pero no FcRn), ya que la unión de FcgR se cree que ocurre en sitios superpuestos en la región bisarga de IgG1. Esta característica de mAb puede llevar a un perfil de seguridad mejorado sobre anticuerpos que contienen una IgG de tipo salvaje.

La unión de mAb a los receptores de Fc humanos se pueden determinar por experimentos de citometría de flujo usando líneas celulares (por ejemplo,THP-1, K562) y una línea celular CHO diseñada que exprese FcgRIIb (u otros FcgRs). En comparación con anticuerpos monoclonales IgG1 control, mAb presenta unión reducida a FcgRI y FcgRIIa mientras que la unión a FcgRIIb no está afectada. La unión y activación de C1q por complejos inmunes antígeno/IgG dispara la cascada clásica del complemento con las consecuentes respuestas inflamatoria y/o inmunoregulatoria. El sitio de unión a C1q en las IgGs ha sido localizado en residuos de la región bisagra de IgG. La unión de C1q para aumentar las concentraciones de mAb se evaluó por ELISA de C1q. Los resultados demostraron que mAb no es capaz de unirse a C1q, tal como se esperaba cuando se comparó con la unión de una IgG1 de tipo salvaje control. En conjunto, las mutaciones L234A, L235A en la región bisagra abole la unión de mAb a FcgRI, FcgRIIa y C1q pero no afecta la interacción de mAb con FcgRIIb. Estos datos sugieren que *in vivo*, el mAb con Fc mutante interactuará normalmente con el FcgRIIb inhibitorio pero probablemente fracasará en interactuar con los receptores activantes FcgRI y FcgRIIa o C1q.

[0222] Unión a FcRn humano: El receptor neonatal (FcRn) es responsable del transporte de IgG a través de la placenta y para el control de la vida media catabólica de las moléculas de IgG. Puede ser deseable aumentar la vida media terminal de un anticuerpo para mejorar la eficacia, para reducir la dosis o frecuencia de la administración, o para mejorar la localización al blanco. Como alternativa, puede ser ventajoso realizar lopuesto, es decir, disminuir la vida media terminal de un anticuerpo para reducir la exposición al cuerpo entero para mejorar la relación de unión blanco a no blanco. El ajuste de la

interacción entre IgG y su receptor salvaje, FcRn, ofrece una manera de aumentar o disminuir la vida media terminal de IgG. Las proteínas en la circulación, incluyendo IgG, son incorporadas en la fase fluido por medio de micropinocitosis por ciertas células, tales como aquellas del endotelio vascular. IgG se puede unir a FcRn en endosomas bajo condiciones levemente ácidas (pH entre 6,0 y 6,5) y puede reciclarlo a la superficie celular, en donde se libera bajo condiciones casi neutras (pH entre 7,0 y 7,4). El mapeo del sitio de unión de la región Fc en FcRn80, 16, 17 mostró que dos residuos histidina que son conservados en las especies, His310 y His435, son los responsables de la dependencia con el pH de esta interacción. Usando tecnología de expresión en fagos, se identificó una mutación en la región Fc de ratón que aumenta la unión a FcRn y extiende la vida media de la IgG de ratón (véase Victor, G. et al.; Nature Biotechnology (1997), 15(7), 637-640). Las mutaciones en la región Fc que aumentan la afinidad de unión de IgG humana por FcRn a pH 6,0, pero no a pH 7,4, también han sido identificadas (véase Dall'Acqua William F, et al., Journal of Immunology (2002), 169(9), 5171-80). Adicionalmente, en un caso, también se observó un aumento similar dependiente del pH en la unión (hasta 27 veces) para FcRn de Rhesus, y esto dio como resultado un aumento de dos veces en la vida media sérica en monos Rhesus en comparación con la IgG parental (véase Hinton, Paul O. et al., Journal of Biological Chemistry (2004), 279(8), 6213-6216). Estos hallazgos indican que es posible extender la vida media en plasma de la terapéutica del anticuerpo por ajuste de la interacción de la región Fc con FcRn. Por el contrario, las mutaciones en la región Fc que atenúan la interacción con FcRn pueden reducir la vida media del anticuerpo.

B.10 Farmacocinética (PK):

[0223] Para generar una molécula DVD-Ig con perfil farmacocinético deseado, en una forma de realización se seleccionan mAbs parentales con perfil farmacocinético similarmente deseado. Una consideración es que la respuesta inmune a anticuerpos monoclonales (es decir, HAHA, respuesta humana anti-anticuerpo humano; HACA, respuesta humana anti-anticuerpo quimérico) además complica la farmacocinética de estos agentes terapéuticos. En una forma de realización, los anticuerpos monoclonales con mínima o sin inmunogenicidad se usan para la construcción de moléculas DVD-Ig de modo que las DVD-Ig resultantes también tendrán mínima o ninguna inmunogenicidad. Algunos de los factores que determinan la PK de un mAb incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, propiedades intrínsecas del mAb (secuencia de aminoácidos de VH); inmunogenicidad; unión a FcRn y funciones de Fc.

[0224] El perfil PK de los anticuerpos monoclonales parentales seleccionados puede ser determinado fácilmente en roedores ya que el perfil PK en roedores se correlaciona bien con (o predice con detalle) el perfil PK de anticuerpos monoclonales en monos *cynomolgus* y humanos. El perfil PK se determina tal como se describe en la sección de Ejemplos 1.2.2.3.A.

[0225] Luego que se seleccionan los anticuerpos monoclonales parentales con características de PK deseadas (y otras propiedades funcionales deseadas tal como se describe en la presente documentación), se construye la DVD-Ig. Dado que las moléculas DVD-Ig contienen dos dominios de unión a antígeno de dos anticuerpos monoclonales parentales, las propiedades PK de la DVD-Ig también se evalúan. Por lo tanto, mientras se determinan las propiedades PK de la DVD-Ig, se pueden emplear ensayos PK

para determinar el perfil PK en base a la funcionalidad de ambos dominios de unión a antígeno derivados de los 2 anticuerpos monoclonal parentales. El perfil PK de una DVD-Ig se puede determinar tal como se describe en el Ejemplo 1.2.2.3.A. Otros factores que pueden afectar el perfil PK de DVD-Ig incluyen la orientación de del dominio de unión a antígeno (CDR); tamaño del conector; e interacciones Fc/FcRn. Las características PK de los anticuerpos parentales se pueden evaluar por análisis de los siguientes parámetros: absorción, distribución, metabolismo y excreción.

[0226] Absorción: Hasta este momento, la administración de anticuerpos monoclonales terapéuticos es por medio de rutas parenterales (por ejemplo, intravenosa [IV], subcutánea [SC], o intramuscular [IM]). La absorción de un mAb en la circulación sistémica seguido de la administración SC ó IM del espacio intersticial es principalmente a través de la vía linfática. La degradación proteolítica, saturable, presistémica puede dar como resultado una biodisponibilidad absoluta variable luego de la administración extravascular. Generalmente, se puede observar un aumento en la biodisponibilidad absoluta con el aumento de las dosis de anticuerpos monoclonales debido a la saturación de la capacidad proteolítica a altas dosis. El proceso de absorción para un mAb es generalmente un poco lento ya que el fluido linfático drena lentamente al sistema vascular, y la duración de la absorción puede darse durante horas a varios días. La biodisponibilidad absoluta de anticuerpos monoclonales seguida la administración SC generalmente varía en un rango entre 50% y 100%. En el caso de una estructura que media en el transporte a través de la barrera hematoencefálica que puede servir como blanco de una construcción de DVD-Ig, es posible reducir los períodos de circulación en el

plasma mejorando el transporte entre las células a través de la barrera hematoencefálica (BBB), dentro de compartimientos en el SNC, donde la DVD-Ig es liberada para permitir la interacción a través de su segundo sitio de reconocimiento de antígenos.

[0227] Distribución: Luego de la administración IV, los anticuerpos monoclonales generalmente siguen un perfil bifásico de concentración-tiempo en suero (o plasma), comenzando con una fase rápida de distribución, seguido de una fase de eliminación lenta. En general, un modelo farmacocinético biexponencial es el que mejor describe este tipo de perfil farmacocinético. El volumen de distribución en el compartimento central (Vc) para un mAb es generalmente igual a o levemente mayor que el volumen del plasma (entre 2 y 3 litros). Un patrón bifásico marcado en el perfil sérico (plasma) de concentración versus tiempo puede no ser evidente para otras vías parenterales de administración, tales como IM ó SC, debido a que la fase de distribución de la curva de concentración sérica(plasma)-tiempo está enmascarada por la porción larga de absorción. Muchos factores, incluyendo las propiedades fisicoquímicas, la incorporación específica mediada por receptor específica de sitio y orientada por blanco, la capacidad de unión del tejido, y la dosis de mAb pueden influir en la biodistribución de un mAb. Algunos de estos factores pueden contribuir a la no linealidad en la biodistribución para un mAb.

[0228] Metabolismo y excreción: Debido al tamaño molecular, los anticuerpos monoclonales intactos no son excretados en la orina por medio del riñón. Son principalmente inactivados por el metabolismo (por ejemplo, catabolismo). Para anticuerpos monoclonales terapéuticos en base a IgG, las

vidas medias generalmente varían en un rango entre horas o entre 1 y 2 días hasta más de 20 días. La eliminación de un mAb puede ser afectada por muchos factores, incluyendo, a modo de ejemplo ilustrativo, afinidad por el receptor de FcRn, inmunogenicidad del mAb, el grado de glicosilación del mAb, la susceptibilidad del mAb a la proteólisis, y eliminación mediada por receptor.

B.11 Patrón de reactividad cruzada tisular en humanos y especies tox:

[0229] Los patrones de tinción idénticos sugieren que la potencial toxicidad humana puede ser evaluada en especies tox. Las especies tox son aquellos animales en los cuales se estudia la toxicidad no relacionada.

[0230] Los anticuerpos individuales se seleccionan para cumplir con dos criterios. (1) Tinción de tejido apropiada para la expresión conocida del blanco del anticuerpo. (2) Patrón de tinción similar entre tejidos humanos y de especies tox del mismo órgano.

[0231] Criterio 1: Inmunizaciones y/o selecciones de anticuerpo generalmente emplean antígenos recombinantes o sintetizados (proteínas, hidratos de carbono u otras moléculas). La unión a su contraparte natural y contraselección contra antígenos no relacionados son frecuentemente parte del embudo del tamizaje para anticuerpos terapéuticos. Sin embargo, la selección contra una multitud de antígenos es generalmente poco práctica. Por lo tanto los estudios de reactividad cruzada de tejido con tejidos humanos de todos los órganos mayores sirven para descartar la unión no deseada del anticuerpo a cualquier antígeno no relacionado.

[0232] Criterio 2: Estudios de reactividad cruzada de tejido comparativos con tejidos humanos y de especies tox (mono *cynomolgus*, perro, posiblemente roedores y otros, los mismos 36 ó 37 tejidos son ensayados como en el estudio

humanos) ayudan para validar la selección de una especie tox. En los estudios típicos de reactividad cruzada de tejido en secciones de tejidos congelados los anticuerpos terapéuticos pueden demostrar la unión esperada al antígeno conocido y/o con un menor grado la unión a tejidos en base a interacciones de nivel bajo (unión inespecifica, unión con bajo nivel a antígenos similares, interacciones basadas en cargas de bajo nivel, etc.). En cualquier caso la especie toxicológica animal más relevante es la que tiene el mayor grado de coincidencia de unión a tejido humano y animal.

[0233] Los estudios de reactividad cruzada de tejido siguen las normas regulatorias apropiadas incluyendo la norma III/5271/94 EC CPMP "Producción y control de calidad de mAbs" y la 1997 US FDA/CBER "Puntos para considerar en la fabricación y ensayo de productos de anticuerpos monoclonales para uso humano". Se fijaron criosecciones (5 µm) de tejidos humanos obtenidos por autopsia o biopsia y se secaron sobre portaobjetos. Se realizó la tinción con peroxidasa de las secciones de tejido, usando el sistema avidina-biotina. Normas de FDA "Puntos para considerar en la fabricación y ensayo de productos de anticuerpos monoclonales para uso humano".

[0234] Los estudios de reactividad cruzada de tejido son generalmente realizados en dos etapas, en donde la primera etapa incluye criosecciones de 32 tejidos (generalmente: glándula adrenal, tracto gastrointestinal, próstata, vejiga, corazón, músculo esquelético, células sanguíneas, riñón, piel, médula ósea, hígado, médula espinal, mama, pulmón, bazo, cerebelo, ganglio linfático, testículos, corteza cerebral, ovario, timo, colon, páncreas, tiroides, endotelio, paratiroides, uréter, ojo, pituitaria, útero, trompas de Falopio y placenta) de un donante humano. En la segunda fase se realizó un estudio de reactividad

cruzada completo con hasta 38 tejidos (incluyendo adrenales, sangre, vasos sanguíneos, médula ósea, cerebelo, cerebro, cérvix, esófago, ojo, corazón, riñón, intestino delgado, hígado, pulmón, ganglio linfático, glándula mamaria, ovario, oviducto, páncreas, paratiroides, nervio periférico, pituitaria, placenta, próstata, glándula salivar, piel, intestino grueso, médula espinal, bazo, estómago, músculo estriado, testículos, timo, tiroides, amígdala, uréter, vejiga urinaria, y útero) de 3 adultos no relacionados. Los estudios se hacen generalmente con dos niveles de dosis como mínimo.

[0235] El anticuerpo terapéutico (es decir el artículo en ensayo) y un anticuerpo control con igual isotipo puede ser biotinilado para la detección del complejo avidina-biotina (ABC); otros métodos de detección pueden incluir la detección de un tercer anticuerpo para un artículo de ensayo marcado para FITC (o similar), o complejación previa con un anti-IgG humana marcado para un artículo de ensayo n o marcado.

[0236] Brevemente, las criosecciones (aproximadamente 5 µm) de tejidos humanos obtenidos por autopsia o biopsia se fijaron y se secaron sobre portaobjetos. Se realizó la tinción con peroxidasa de las secciones de tejido, usando el sistema avidina-biotina. Primero (en caso de un sistema de detección de complejación previa), el artículo ensayo se incuba con el anti-IgG humana secundario biotinilado y se convierte en un complejo inmune. Se agrega el complejo inmune con concentraciones finales de entre 2 y 10 µg/mL del artículo ensayo sobre secciones de tejido sobre un portaobjeto y luego se hacen reaccionar las secciones de tejido durante 30 minutos con un conjunto de elementos de avidina-biotina-peroxidasa. Posteriormente, se aplica DAB (3,3'-diaminobencidina), un sustrato para la reacción de la peroxidasa, durante 4

minutos para la tinción del tejido. Se usan esferas de antígeno-Sefarosa como control positivo de secciones de tejido.

[0237] Cualquier tinción específica se juzga como una reactividad esperada (por ejemplo, consistente con la expresión del antígeno) o no esperada en base a la expresión conocida del antígeno blanco en cuestión. Cualquier tinción juzgada como especifica se califica de acuerdo a la intensidad y frecuencia. Los estudios de competición de antígeno suero de bloqueo pueden ayudar adicionalmente en la determinación de si la tinción observada es especifica o inespecífica.

[0238] Si se encuentra que dos anticuerpos seleccionados cumplen con los criterios de selección -tinción apropiada de tejido, coincidencia de tinción entre tejido específico humano y animal toxicológico-, pueden ser seleccionados para la generación de DVD-Ig.

[0239] El estudio de reactividad cruzada de tejido tiene que ser repetido con la construcción de DVD-Ig final, pero mientras estos estudios siguen el mismo protocolo tal como se describe en la presente documentación, son más complejos de evaluar debido a que cualquier unión puede provenir de cualquier anticuerpo parental, y cualquier unión no explicada necesita ser confirmada por estudios complejos de competición de antígeno.

[0240] Resulta fácilmente evidente que el complejo emprendimiento de los estudios de reactividad cruzada de tejido con una molécula multiespecífica como una DVD-Ig es simplificado en gran medida si los dos anticuerpos parentales son seleccionados para (1) carecer del hallazgo de reactividad cruzada de tejido no esperada y (2) apropiada similitud de hallazgo de

reactividad cruzada de tejido entre los correspondientes tejidos humano y especies toxicológicas.

B.12 Especificidad y selectividad:

[0241] Para generar una molécula DVD-Ig con la especificidad y selectividad deseadas, uno necesita generar y seleccionar mAbs parentales con el perfil de especificidad y selectividad similarmente deseado. . En este sentido, los mAbs parentales pueden comprender el mismo anticuerpo o anticuerpos diferentes.

[0242] Los estudios de unión para la especificidad y selectividad con una DVD-Ig pueden ser complejos debido a los cuatro más sitios de unión, dos para cada antígeno. Brevemente, los estudios de unión usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), BIAcore, KinExA, u otro estudio de interacción con una DVD-Ig necesita monitorear la unión de uno, dos o más antígenos a la molécula de DVD-Ig. Mientras que la tecnología BIAcore puede resolver la unión independiente, secuencial, de múltiples antígenos, los métodos más tradicionales que incluyen ELISA o técnicas más modernas como KinExA, no pueden. Por lo tanto la caracterización cuidadosa de cada anticuerpo parental es crítica. Luego de que cada anticuerpo individual ha sido caracterizado para la especificidad, la confirmación de retención de especificidad de los sitios de unión individuales en la molécula DVD-Ig se simplifica en gran medida.

[0243] Resulta fácilmente evidente que la compleja tarea de determinar la especificidad de una DVD-Ig se simplifica en gran medida si los dos anticuerpos parentales se seleccionan según la especificidad antes de ser combinados en una DVD-Ig.

[0244] Los estudios de interacción antígeno-anticuerpo pueden tomar muchas formas, incluyendo muchos estudios de interacción clásicos proteína-proteína, incluyendo ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima), espectroscopia de masa, entrecruzamiento químico, SEC con dispersión de luz, diálisis en equilibrio, permeación en gel, ultrafiltración, cromatografía en gel, SEC analítico en zona amplia, ultracentrifugación micropreparativa (equilibrio de sedimentación), métodos espectroscópicos, microcalorimetría de titulación, equilibrio de sedimentación (en ultracentrífuga analítica), velocidad de sedimentación (en centrífuga analitica), resonancia de plasmón superficial (incluyendo BIAcore). Las referencias relevantes incluyen “Current Protocols in Protein Science”, John E. Coligan, Ben M. Dunn, David W. Speicher, Paul T, Wingfield (eds.) Volumen 3, capítulos 19 y 20, publicado por John Wiley & Sons Inc., y las referencias incluidas en ella y “Current Protocols in Immunology”, John E. Coligan, Barbara E. Bierer, David H. Margulies, Ethan M. Shevach, Warren Strober (eds.) publicado por John Wiley & Sons Inc y referencias relevantes incluidas en ella.

[0245] Liberación de citoquina en sangre entera: la interacción de mAb con células de sangre humana se puede investigar por medio de un ensayo de liberación de citoquina (Wing, M. G. Therapeutic Immunology (1995), 2(4), 183-190; “Current Protocols in Pharmacology”, S.J. Enna, Michael Williams, John W. Ferkany, Terry Kenakin, Paul Moser, (eds.) publicado por John Wiley & Sons Inc; Madhusudan, S. Clinical Cancer Research (2004), 10(19), 6528-6534; Cox, J. Methods (2006), 38(4), 274-282; Choi, I. European Journal of Immunology (2001), 31(1), 94-106). Brevemente, se incuban diferentes concentraciones de mAb con sangre entera durante 24 horas. La concentración

ensayada debe cubrir un gran rango incluyendo las concentraciones finales que simulan los niveles típicos en sangre en pacientes (incluyendo a modo de ejemplo ilustrativo, entre 100 ng/ml y 100µg/ml). Luego de la incubación, se analizaron los sobrenadantes y lisados celulares para estudiar la presencia de IL-1Rα, TNF-α, IL-1b, IL-6 e IL-8. Los perfiles de concentración de citoquina generados por mAb se compararon con los perfiles producidos por una IgG humana control negativo y un LPS o PHA control positivo. El perfil de citoquina mostrado por mAb tanto en los sobrenadantes como en los lisados celulares fue comparable con la IgG humana control. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal no interacciona con las células sanguíneas humanas para liberar espontáneamente citoquinas inflamatorias.

[0246] Los estudios de liberación de citoquina para una DVD-Ig son complejos debido a los cuatro más sitios de unión, dos de cada uno para cada antígeno. Brevemente, los estudios de liberación de citoquinas descritos en la presente documentación miden el efecto de la molécula DVD-Ig completa sobre la sangre entera u otros sistemas celulares, pero pueden resolver cual porción de la molécula provoca la liberación de citoquinas. Una vez que se ha detectado la liberación de citoquinas, la pureza de la preparación de DVD-Ig tiene que ser determinada, dado que algunos componentes celulares que copurifican pueden causar la liberación de citoquinas por sí solas. Si la pureza no es una cuestión, se puede necesitar el empleo de la fragmentación de DVD-Ig (incluyendo a modo de ejemplo ilustrativo la eliminación de la porción Fc, separación de los sitios de unión, etc.), mutagénesis del sitio de unión u otros métodos para descifrar cualquier observación. Resulta fácilmente evidente que esta compleja tarea se simplifica en gran medida si los dos anticuerpos

parentales se seleccionan para que carezcan de liberación de citoquina antes de ser combinados en una DVD-Ig.

B.13 Reactividad cruzada con otras especies para estudios toxicológicos:

[0247] En una forma de realización, los anticuerpos individuales se seleccionaron con suficiente reactividad cruzada por especies tox apropiadas, por ejemplo, mono *cynomolgus*. Los anticuerpos parentales necesitan unirse a blancos de especies ortólogas (es decir mono *cynomolgus*) y mostrar una respuesta apropiada (modulación, neutralización, activación). En una forma de realización, la reactividad cruzada (afinidad/potencia) por blancos de especies ortólogas deben ser 10 veces la del blanco humano. En la práctica, los anticuerpos parentales se evalúan para múltiples especies, incluyendo ratón, rata, perro, mono (y otros primates no humanos), así como especies modelo de enfermedades (es decir oveja para modelo de asma). La reactividad cruzada aceptable para especies tox de los anticuerpos monoclonales parentales permite estudios toxicológicos futuros de DVD-Ig-Ig en las mismas especies. Por esa razón, los dos anticuerpos monoclonales parentales deben tener reactividad cruzada aceptable para especies tox comunes permitiendo por lo tanto los estudios toxicológicos de DVD-Ig en las mismas especies.

[0248] Los mAbs parentales se pueden seleccionar entre diferentes mAbs que unen blancos específicos y bien conocidos en la arte. Los anticuerpos parentales pueden comprender el mismo anticuerpo o anticuerpos diferentes. Estos incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, anticuerpo anti-TNF (Patente de los EE.UU. No. 6.258.562), anticuerpo anti-IL-12 y/o anti-IL-12p40 (Patente de los EE.UU. No. 6.914.128); anticuerpo anti-IL-18 (publicación de

Patente de los EE.UU. N°: 2005/0147610 A1), anti-C5, anti-CBL, anti-CD147, anti-gp120, anti-VLA-4, anti-CD11a, anti-CD18, anti-VEGF, anti-CD40L, anti CD-40 (por ejemplo, véase Publicación PCT N°: WO2007124299) anti-Id, anti-ICAM-1, anti-CXCL13, anti-CD2, anti-EGFR, anti-TGF-beta 2, anti-HGF, anti-cMet, anti DLL-4, anti-NPR1, anti-PLGF, anti-ErbB3, anti-E-selectina, anti-Fact VII, anti-Her2/neu, anti-F gp, anti-CD11/18, anti-CD14, anti-ICAM-3, anti-RON, anti-SOST, anti CD-19, anti-CD80 (por ejemplo, véase la publicación PCT N°: WO2003039486, anti-CD4, anti-CD3, anti-CD23, anti-beta2-integrina, anti-alfa4beta7, anti-CD52, anti-HLA DR, anti-CD22 (por ejemplo, véase la Patente de los EE.UU. No.: 5.789.554), anti-CD20, anti-MIF, anti-CD64 (FcR), anti-TCR alfa beta, anti-CD2, anti-Hep B, anti-CA 125, anti-EpCAM, anti-gp120, anti-CMV, anti-gpIIbIIIa, anti-IgE, anti-CD25, anti-CD33, anti-HLA, anti-IGF1,2, anti IGFR, anti-integrina VNR, anti-IL-1alfa, anti-IL-1beta, anti-receptor de IL-1, anti-receptor de IL-2, anti-IL-4, anti-receptor de IL-4, anti-IL5, anti-receptor de IL-5, anti-IL-6, anti-IL-8, anti-IL-9, anti-IL-13, anti-receptor de IL-13, anti-IL-17, anti-IL-6R, anti-RANKL, anti-NGF, anti-DKK, anti-alphaVbeta3, anti-IL-17A, anti-IL23p19, y anti-IL-23; (véase Presta LG. (2005) J Allergy Clin Immunol. 116:731-6 y http://www.path.cam.ac.uk/~mrc7/humanisation/antibodies.html).

[0249] Los mAbs parentales también se pueden seleccionar entre diferentes anticuerpos terapéuticos aprobados para el uso, en ensayos clínicos, o en desarrollo para el uso clínico. Dichos anticuerpos terapéuticos incluyen, a modo de ejemplo ilustrativo, rituximab (Rituxan®, IDEC/Genentech/Roche) (véase por ejemplo Patente de los EE.UU. No. 5.736.137), un anticuerpo anti-CD20 quimérico aprobado para tratar linfoma no hodgkiniano; HuMax-CD20, un anti-CD20 actualmente en desarrollo por Genmab, un anticuerpo anti-CD20

descrito en la Patente de los EE.UU. No. 5.500.362, AME-133 (Applied Molecular Evolution), hA20 (Immunomedics, Inc.), HumaLYM (Intracel), y PRO70769 (Solicitud PCT N°: PCT/US2003/040426), trastuzumab (Herceptin®, Genentech) (véase por ejemplo Patente de los EE.UU. No.5.677.171), un anticuerpo anti- Her2/neu humanizado aprobado para tratar cáncer de mamas; pertuzumab (rhuMab-2C4, Omnitarg®), actualmente en desarrollo por Genentech; un anticuerpo anti-Her2 descrito en la Patente de los EE.UU. No. 4.753.894; cetuximab (Erbitux®, Imclone) (Patente de los EE.UU. No. 4.943.533; Publicación PCT N°: WO 96/40210), un anticuerpo anti-EGFR quimérico en ensayo clínicos para una variedad de cánceres; ABX-EGF (Patente de los EE.UU. No. 6.235.883), actualmente en desarrollo por Abgenix-Immunex-Amgen; HuMax- EGFr (Solicitud de los EE.UU. No. de Acta 10/172.317), actualmente en desarrollo por Genmab; 425, EMD55900, EMD62000, y EMD72000 (Merck KGaA) (Patente de los EE.UU. No. 5.558.864; Murthy et al. 1987, Arch Biochem Biophys. 252(2):549-60; Rodeck et al., 1987, J Cell Biochem. 35(4):315-20; Kettleborough et al., 1991, Protein Eng. 4(7):773-83); ICR62 (Institute of Cancer Research) (Publicación PCT N°: WO 95/20045; Modjtahedi et al., 1993, J. Cell Biophys. 1993, 22(1-3):129-46; Modjtahedi et al., 1993, Br J Cancer. 1993, 67(2):247-53; Modjtahedi et al, 1996, Br J Cancer, 73(2):228-35; Modjtahedi et al, 2003, Int J Cancer, 105(2):273-80); TheraCIM hR3 (YM Biosciences, Canada y Centro de Inmunología Molecular, Cuba (Patente de los EE.UU. No. 5.891.996; Patente de los EE.UU. No. 6.506.883; Mateo et al, 1997, Immunotechnology, 3(1):71-81); mAb-806 (Ludwig Institute for Cancer Research, Memorial Sloan-Kettering) (Jungbluth et al. 2003, Proc Natl Acad Sci USA. 100(2):639-44); KSB-102 (KS Biomedix); MR1-1 (IVAX,

National Cancer Institute) (PCT WO 0162931A2); y SC100 (Scancell) (PCT WO 01/88138); alemtuzumab (Campath®, Millenium), un mAb humanizado actualmente aprobado para el tratamiento de leucemia linfocítica crónica de células B; muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3®), un anticuerpo anti-CD3 desarrollado por Ortho Biotech/Johnson & Johnson, ibritumomab tiuxetan (Zevalin®), un anticuerpo anti-CD20 desarrollado por IDEC/Schering AG, gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®), un anticuerpo anti-CD33 (proteína p67) desarrollado por Celltech/Wyeth, alefacept (Amevive®), una fusión de Fc con anti-LFA-3 desarrollado por Biogen, abciximab (ReoPro®), desarrollado por Centocor/Lilly, basiliximab (Simulect®), desarrollado por Novartis, palivizumab (Synagis®), desarrollado por Medimmune, infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-TNFalfa desarrollado por Centocor, adalimumab (Humira®), un anticuerpo anti-TNFalfa desarrollado por Abbott, Humicade®, un anticuerpo anti-TNFalfa desarrollado por Celltech, golimumab (CNTO-148), un anticuerpo contra TBF completamente humano desarrollado por Centocor, etanercept (Enbrel®), una fusión de Fc con el receptor de TNF p75 desarrollado por Immunex/Amgen, lenercept, una fusión de Fc con el receptor de TNF p55 previamente desarrollado por Roche, ABX-CBL, un anticuerpo anti-CD147 en desarrollo por Abgenix, ABX-IL8, un anticuerpo anti-IL8 en desarrollo por Abgenix, ABX-MA1, un anticuerpo anti-MUC18 en desarrollo por Abgenix, Pemtumomab (R1549, 90Y-muHMFG1), un anti-MUC1 en desarrollo por Antisoma, Therex (R1550), un anticuerpo anti-MUC1 en desarrollo por Antisoma, AngioMab (AS1405), en desarrollo por Antisoma, HuBC-1, en desarrollo por Antisoma, Thioplatin (AS1407) en desarrollo por Antisoma, Antegren® (natalizumab), un anticuerpo anti-alfa-4-beta-1 (VLA-4) y alfa-4-

beta-7 en desarrollo por Biogen, VLA-1 mAb, un anticuerpo anti- integrina VLA-1 en desarrollo por Biogen, LTBR mAb, un anticuerpo anti-receptor beta de linfotoxina (LTBR) en desarrollo por Biogen, CAT-152, un anticuerpo anti-TGF-β2 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology, ABT 874 (J695), un anticuerpo anti-IL-12 p40 en desarrollo por Abbott, CAT-192, un anticuerpo anti-TGFβ1 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology y Genzyme, CAT-213, un anticuerpo anti-Eotaxin1 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology, LymphoStat-B® un anticuerpo anti-Blys en desarrollo por Cambridge Antibody Technology y Human Genome Sciences Inc., TRAIL-R1mAb, un anticuerpo anti-TRAIL-R1 en desarrollo por Cambridge Antibody Technology y Human Genome Sciences, Inc., Avastin® bevacizumab, rhuMAb-VEGF), un anticuerpo anti-VEGF en desarrollo por Genentech, un anticuerpo anti-familia de receptor de HER en desarrollo por Genentech, anti-factor tisular (ATF), un anticuerpo anti-factor tisular en desarrollo por Genentech, Xolair® (Omalizumab), un anticuerpo anti-IgE en desarrollo por Genentech, Raptiva® (Efalizumab), un anticuerpo anti- CD11a en desarrollo por Genentech y Xoma, anticuerpo MLN-02 (antiguamente LDP-02), en desarrollo por Genentech y Millenium Pharmaceuticals, HuMax CD4, un anticuerpo anti-CD4 en desarrollo por Genmab, HuMax-IL15, un anticuerpo anti-IL15 en desarrollo por Genmab y Amgen, HuMax-Inflam, en desarrollo por Genmab y Medarex, HuMax-Cancer, un anticuerpo anti-Heparanasa I en desarrollo por Genmab y Medarex y Oxford GcoSciences, HuMax-Lymphoma, en desarrollo por Genmab y Amgen, HuMax-TAC, en desarrollo por Genmab, IDEC-131, y anticuerpo anti-CD40L en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, IDEC-151 (Clenoliximab), un anticuerpo anti-CD4 en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, IDEC-114, un anticuerpo

anti-CD80 en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, IDEC-152, un anti-CD23 en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, anticuerpos anti-factor de migración de macrófagos (MIF) en desarrollo por IDEC Pharmaceuticals, BEC2, un anticuerpo anti-idiotipo en desarrollo por Imclone, IMC-1C11, un anticuerpo anti-KDR en desarrollo por Imclone, DC101, un anticuerpo anti-flk-1 en desarrollo por Imclone, anticuerpos anti-VE caderina en desarrollo por Imclone, CEA-Cide® (labetuzumab), un anticuerpo anti-antígeno carcinoembriónico (CEA) en desarrollo por Immunomedics, LymphoCide® (Epratuzumab), un anticuerpo anti-CD22 en desarrollo por Immunomedics, AFP-Cide, en desarrollo por Immunomedics, MyelomaCide, en desarrollo por Immunomedics, LkoCide, en desarrollo por Immunomedics, ProstaCide, en desarrollo por Immunomedics, MDX-010, un anticuerpo anti-CTLA4 en desarrollo por Medarex, MDX-060, un anticuerpo anti-CD30 en desarrollo por Medarex, MDX-070 en desarrollo por Medarex, MDX-018 en desarrollo por Medarex, Osidem® (IDM-1), y anticuerpo anti-Her2 en desarrollo por Medarex y Immuno-Designed Moléculas, HuMax®-CD4, un anticuerpo anti-CD4 en desarrollo por Medarex y Genmab, HuMax-IL15, un anticuerpo anti-IL15 en desarrollo por Medarex y Genmab, CNTO 148, un anticuerpo anti-TNFα en desarrollo por Medarex y Centocor/J&J, CNTO 1275, un anticuerpo anti-citoquina en desarrollo por Centocor/J&J, MOR101 y MOR102, anticuerpos anti-molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) (CD54) en desarrollo por MorphoSys, MOR201, un anticuerpo anti-receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR-3) en desarrollo por MorphoSys, Nuvion® (visilizumab), un anticuerpo anti-CD3 en desarrollo por Protein Design Labs, HuZAF®, un anticuerpo anti-interferón gamma en desarrollo por Protein Design Labs, Anti-integrina α 5β1, en

desarrollo por Protein Design Labs, anti-IL-12, en desarrollo por Protein Design Labs, ING-1, un anticuerpo anti-Ep-CAM en desarrollo por Xoma, Xolair® (Omalizumab) un anticuerpo humanizado anti-IgE desarrollado por Genentech y Novartis, y MLN01, un anticuerpo anti- integrina Beta2 en desarrollo por Xoma. En otra forma de realización, los terapéuticos incluyen KRN330 (Kirin); anticuerpo huA33 (A33, Ludwig Institute for Cancer Research); CNTO 95 (integrinas alfa V, Centocor); MEDI-522 (integrina alfa Vβ3, Medimmune); volociximab (integrina alfa Vβ1, Biogen/PDL); mAb 216 humano (epitopr glicosilado de células B, NCI); BiTE MT103 (biespecífico CD19 x CD3, Medimmune); 4G7xH22 (biespecífico célula BxFcgammaR1, Medarex/Merck KGa**);** rM28 (biespecífico CD28 x MAPG, Patente de los EE.UU. No. US1444268**);** MDX447 (EMD 82633) (biespecífico CD64 x EGFR, Medarex**);** Catumaxomab (removab) (biespecífico EpCAM x anti-CD3, Trion/Fres); Ertumaxomab (biespecifico HER2/CD3, Fresenius Biotech); oregovomab (OvaRex) (CA-125, ViRexx); Rencarex® (WX G250) (anhidrasa carbónica IX, Wilex); CNTO 888 (CCL2, Centocor); TRC105 (CD105 (endoglina), Tracon); BMS-663513 (agonista CD137, Brystol Myers Squibb); MDX-1342 (CD19, Medarex); Siplizumab (MEDI-507) (CD2, Medimmune); Ofatumumab (Humax-CD20) (CD20, Genmab); Rituximab (Rituxan) (CD20, Genentech**);** veltuzumab (hA20) (CD20, Immunomedics); Epratuzumab (CD22, Amgen); lumiliximab (IDEC 152) (CD23, Biogen); muromonab-CD3 (CD3, Ortho); HuM291 (receptor de fc CD3, PDL Biopharma**);** HeFi-1, CD30, NCI**);** MDX-060 (CD30, Medarex); MDX-1401 (CD30, Medarex); SGN-30 (CD30, Seattle Genentics); SGN-33 (Lintuzumab) (CD33, Seattle Genentics); Zanolimumab (HuMax-CD4) (CD4, Genmab); HCD122 (CD40, Novartis); SGN-40 (CD40, Seattle Genentics);

Campath1h (Alemtuzumab) (CD52, Genzyme); MDX-1411 (CD70, Medarex); hLL1 (EPB-1) (CD74.38, Immunomedics); Galiximab (IDEC-144) (CD80, Biogen); MT293 (TRC093/D93) (colágeno clivado, Tracon); HuLuc63 (CS1, PDL Pharma); ipilimumab (MDX-010) (CTLA4, Brystol Myers Squibb); Tremelimumab (Ticilimumab, CP-675,2) (CTLA4, Pfizer); HGS-ETR1 (Mapatumumab) (agonista DR4 TRAIL-R1, Human Genome Science /Glaxo Smith Kline); AMG-655 (DR5, Amgen); Apomab (DR5, Genentech); CS-1008 (DR5, Daiichi Sankyo); HGS-ETR2 (lexatumumab) (agonista DR5 TRAIL-R2, HGS); Cetuximab (Erbitux) (EGFR, Imclone**);** IMC-11F8, (EGFR, Imclone); Nimotuzumab (EGFR, YM Bio); Panitumumab (Vectabix) (EGFR, Amgen); Zalutumumab (HuMaxEGFr) (EGFR, Genmab); CDX-110 (EGFRvIII, AVANT Immunotherapeutics**);** adecatumumab (MT201) (Epcam , Merck); edrecolomab (Panorex, 17-1A) (Epcam , Glaxo/Centocor); MORAb-003 (receptor a de folato, Morphotech); KW-2871 (ganglió sido GD3, Kyowa); MORAb-009 (GP-9, Morphotech); CDX-1307 (MDX-1307) (hCGb, Celldex); Trastuzumab (Herceptin) (HER2, Celldex); Pertuzumab (rhuMAb 2C4) (HER2 (DI), Genentech); apolizumab (cadena beta HLA-DR, PDL Pharma); AMG-479 (IGF-1R, Amgen); anti-IGF-1R R1507 (IGF1-O, Roche); CP 751871 (IGF1-O, Pfizer); IMC-A12 (IGF1-O, Imclone); BIIB022 (IGF-1R , Biogen); Mik-beta-1 (IL-2Rb (CD122), Hoffman LaRoche**);** CNTO 328 (IL6, Centocor); Anti-KIR (1-7F9) (Receptor similar a Ig de célula asesina (KIR), Novo); Hu3S193 (Lewis (y), Wyeth, Ludwig Institute of Cancer Research**);** hCBE-11 (LTßR, Biogen); HuHMFG1 (MUC1, Antisoma/NCI**);** RAV12 (epitope carbohidrato unido a N, Raven); CAL (proteína relacionada con la hormona paratiroides (PTH-rP), University of California**);** CT-011 (PD1, CureTech); MDX-1106 (ono-4538)

(PD1, Medarex/Ono); MAb CT-011 (PD1, Curetech); IMC-3G3 (PDGFRa, Imclone); bavituximab (fosfatidilserina, Peregrine); huJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation**);** muJ591 (PSMA, Cornell Research Foundation**);** GC1008 ((pan) inhibidor TGFb (IgG4), Genzyme); Infliximab (Remicade) (TNFa, Centocor); A27.15 (receptor de transferrina, Salk Institute, INSERN WO 2005/111082**);** E2.3 (receptor de transferrina, Salk Institute**)**; Bevacizumab (Avastin) (VEGF, Genentech**);** HuMV833 (VEGF, Tsukuba Research Lab; Publicación PCT N°: WO/2000/034337, University of Texas**);** IMC-18F1 (VEGFR1, Imclone); IMC-1121 (VEGFR2, Imclone).

C. Construcción de moléculas DVD:

[0250] La molécula de Inmunoglobulina con Dominio Variable Dual (DVD-Ig) se diseña de tal modo que se asocian en tándem dos dominios variables de cadena liviana (VL) provenientes de los dos anticuerpos monoclonales parentales, que pueden ser iguales o diferentes, en forma directa o a través de un conector corto mediante técnicas de ADN recombinante, seguidos por el dominio constante de cadena liviana y opcionalmente, una región Fc. En forma similar, la cadena pesada comprende dos dominios variables de cadena pesada (VH) diferentes asociados en tándem, seguidos por el domino constante de CH1 y la región Fc (**Fig.1A**).

[0251] Los dominios variables se pueden obtener usando técnicas de ADN recombinante a partir de un anticuerpo parental que se genera por alguno de los métodos que se describen en la presente documentación. En una forma de realización, el domino variable es un domino variable murino de cadena pesada o liviana. En otra forma de realización, el domino variable es un dominio variable de cadena pesada o liviana con CDR injertada o humanizado.

En una forma de realización, el domino variable es un domino variable humano de cadena pesada o liviana.

[0252] En una forma de realización el primero y segundo dominios variables se asocian directamente entre ellos usando técnicas de ADN recombinante. En otra forma de realización, los dominios variables se asocian a través de una secuencia conectora. En una forma de realización, se asocian dos dominios variables. También se pueden asociar tres o más dominios variables en forma directa o a través de una secuencia conectora. Los dominios variables pueden unir al mismo antígeno pueden unir antígenos diferentes. Las moléculas DVD provistas en la presente pueden incluir un domino variable de inmunoglobulina y un domino variable de no inmunoglobulina tal como un dominio de unión a ligando de un receptor, el dominio activo de una enzima. Las moléculas DVD también pueden comprender 2 o más dominios no Ig.

[0253] La secuencia conectora puede ser un solo aminoácido una secuencia polipeptídica. En una forma de realización, las secuencias conectoras son AKTTPKLEEGEFSEAR (SEQ ID N°: 1); AKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 2); AKTTPKLGG (SEQ ID N°: 3); SAKTTPKLGG (SEQ ID N°: 4); SAKTTP (SEQ ID N°: 5); RADAAP (SEQ ID N°: 6); RADAAPTVS (SEQ ID N°: 7); RADAAAAGGPGS (SEQ ID N°: 8); RADAAAA$(G_4S)_4$ (SEQ ID N°: 9); SAKTTPKLEEGEFSEARV (SEQ ID N°: 10); ADAAP (SEQ ID N°: 11); ADAAPTVSIFPP (SEQ ID N°: 12); TVAAP (SEQ ID N°: 13); TVAAPSVFIFPP (SEQ ID N°: 14); QPKAAP (SEQ ID N°: 15); QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID N°: 16); AKTTPP (SEQ ID N°: 17); AKTTPPSVTPLAP (SEQ ID N°: 18); AKTTAP (SEQ ID N°: 19); AKTTAPSVYPLAP (SEQ ID N°: 20); ASTKGP (SEQ ID N°: 21);

ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID N°: 22), GGGGSGGGGSGGGGS (SEQ ID N°: 23); GENKVEYAPALMALS (SEQ ID N°: 24); GPAKELTPLKEAKVS (SEQ ID N°: 25); o GHEAAAVMQVQYPAS (SEQ ID N°: 26). La elección de las secuencias conectoras se basa en el análisis de la estructura cristalina de varias moléculas Fab. Existe un acoplamiento flexible natural entre el domino variable y el dominio constante CH1/CL en Fab o en la estructura molecular del anticuerpo. Este acoplamiento natural comprende aproximadamente entre 10 y 12 residuos de aminoácidos, contribuidos por entre 4 y 6 residuos del extremo C terminal del dominio V y entre 4 y 6 residuos del extremo N terminal del domino CL/CH1. Las DVD-Ig provistas en la presente se generaron usando entre 5 y 6 residuos de aminoácidos N terminales, o entre 11 y 12 residuos de aminoácidos, de CL o CH1, como conector en la cadena liviana y cadena pesada de las DVD-Ig, respectivamente. Los residuos N terminales de los dominios CL o CH1, en particular los primeros 5 a 6 residuos de aminoácidos, adoptan una conformación en bucle sin estructuras secundarias fuertes, y por lo tanto pueden actuar como conectores flexibles entre los dos dominios variables. Los residuos N terminales de los dominios CL ó CH1 son una extensión natural de los dominios variables, ya que son parte de las secuencias de Ig, y por lo tanto minimizan en gran medida cualquier inmunogenicidad potencial que pueda surgir de los conectores y los empalmes.

[0254] Otras secuencias conectoras pueden incluir cualquier secuencia de cualquier longitud del dominio CL/CH1 pero no todos los residuos del dominio CL/CH1; por ejemplo los primeros 5 a 12 residuos de aminoácidos de los dominios CL/CH1; los conectores de cadena liviana puede ser de Cκ o Cλ; y los conectores de cadena pesada pueden derivar del CH1 de cualquier

isotipo, incluyendo Cγ1, Cγ2, Cγ3, Cγ4, Cα1, Cα2, Cδ, Cε, y Cμ. Las secuencias conectoras también pueden derivar de otras proteínas tales como proteínas de tipo Ig, (por ejemplo, TCR, FcR, KIR); de secuencias basadas en G/S (por ejemplo, repeticiones G4S) (SEQ ID N°: 29); de secuencias derivadas de la región bisagra; y de otras secuencias naturales de otras proteínas.

[0255] En una forma de realización se asocia un dominio constante a los dos dominios variables asociados usando técnicas de ADN recombinante. En una forma de realización, la secuencia que comprende dominios variables asociados de cadena pesada se asocia a un dominio constante de cadena pesada y la secuencia que comprende dominios variables asociados de cadena liviana se asocia a un dominio constante de cadena liviana. En una forma de realización, los dominios constantes son dominio constante de cadena pesada humana y dominio constante de cadena liviana humana, respectivamente. En una forma de realización, la cadena pesada DVD se asocia además a una región Fc. La región Fc puede ser una región Fc de secuencia nativa, o una región Fc variante. En otra forma de realización, la región Fc es una región Fc humana. En otra forma de realización la región Fc incluye una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, o IgD.

[0256] En otra forma de realización se combinan dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena liviana para formar una molécula DVD-Ig. La tabla 2 lista las secuencias de aminoácidos de regiones VH y VL de anticuerpos ejemplificativos para objetivos útiles en el tratamiento de enfermedades, por ejemplo, para tratar cáncer. Se provee una DVD que comprende al menos dos de las regiones VH y/o VL que se listan en la Tabla 2, en cualquier orientación. En algunas formas de realización, VD1 y VD2 se

seleccionan de manera independiente. Por consiguiente, en algunas formas de realización, VD1 y VD2 comprenden el mismo identificador de secuencia, y en otras formas de realización, VD1 y VD2 comprenden identificadores de secuencia diferentes.

[0257] Las secuencias de dominio VH y VL siguientes comprenden secuencias de marco y de regiones determinantes de la complementariedad (CDR) conocidas en la técnica o discernibles rápidamente usando métodos conocidos en la técnica. En algunas formas de realización, una o más de estas CDR y/o secuencias de marco se reemplazan, sin pérdida de función, por otras CDR y/o secuencias de marco a partir de proteínas de unión conocidas en la técnica por unirse al mismo antígeno.

Tabla 2: Listado de secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de Anticuerpos para generar DVD-Ig

SEQ ID N°	**ID única de ABT**	**Región proteica**	**Secuencia** 12345678901234567890123456789012345678**0**
30	AB268VH	VH-IL1β (sec. 1)	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFS RYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGT YYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRP EDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVT VSS
31	AB268VL	VL-IL1β (sec. 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQH FWSIPYTFGQGTKLQITR
32	AB269VH	VH-IL1β (sec. 2)	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFS RYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGT YYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRA EDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTPVT VSS
33	AB269VL	VL-IL1β (sec. 2)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIH NYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQH

			FWSIPYTFGQGTKLQITR
34	AB270VH	VH-IL1β (sec. 3)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLS DYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYY NSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLV TVSS
35	AB270VL	VL-ILβ (sec. 3)	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDV DMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPS RFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQ SDNLPLTFGQGTKLEIKR
36	AB271VH	VH-IL1β (sec. 4)	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLS DYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYY NSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLV TVSS
37	AB271VL	VL-IL1β (sec. 4)	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITSTDIDVD MNWYQQKPDQPPKLLISQGNTLRPGVPSR FSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCLQS DNLPLTFGQGTKLEIKR
38	AB272VH	VH-IL1β (sec. 5)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTL SDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTY YNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAE DTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGT LVTVSS
39	AB272VL	VL-IL1β (sec. 5)	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDV DMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPS RFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQ SDNLPLTFGQGTKLEIKR
40	AB273VH	VH-IL17 (sec. 1)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTF TDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGG TFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGT TVTVSS
41	AB273VL	VL-IL17 (sec. 1)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIIS YIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQV GSYPETFGQGTKLEIKR
42	AB274VH	VH-IL17 (sec. 2)	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF GGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGF ADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLT SDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDS WGQGTTVTVSS
43	AB274VL	VL-IL17 (sec. 2)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGS ELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSR

			FSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQT DSLPYTFGPGTKVDIKR
44	AB275VH	VH-IL17 (sec. 3)	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSF RSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGIT DYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSW GQGTTVTVSS
45	AB275VL	VL-IL17 (sec. 3)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGS ELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSR FSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQS DTLPHTFGQGTKVDIKR

[0258] La descripción detallada de las moléculas de DVD-Ig específicas capaces de unirse a blancos de unión específicos, y los métodos para prepararlas, se proveerá en la sección de Ejemplos más adelante.

D. Producción de proteínas con DVD

[0259] Las proteínas de unión de la presente pueden producirse con cualquiera de una cantidad de procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la expresión puede efectuarse a partir de células huésped en las cuales se han transfectado uno más vectores de expresión que codifican las cadenas DVD pesada y liviana de acuerdo con procedimientos convencionales. Las diversas formas del término “transfección” abarcan una amplia variedad de procedimientos de uso común para la introducción de ADN exógeno en una célula huésped procariota o eucariota, por ejemplo, electroporación, precipitación con fosfato de calcio, transfección con DEAE-dextrano, y semejantes. Aunque es posible expresar las proteínas DVD en células huésped procariotas o eucariotas, las proteínas DVD se expresan en células eucariotas, por ejemplo, en células huésped de mamíferos, ya que la probabilidad de que se ensamble y se secrete una proteína DVD plegada correctamente y con actividad inmunológica es mayor en dichas células eucariotas (y en particular, en células de mamíferos) que en las células eucariotas.

[0260] Las células huésped de mamíferos que sirven de ejemplo para expresar los anticuerpos recombinantes incluyen células CHO (incluyendo las células CHO dhfr⁻ descriptas en Urlaub y Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220, que se usan en combinación con un marcador de selección DHFR, como se describe, por ejemplo, en O.J. Kaufman y P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621), células de mieloma NS0, células COS y células SP2 y PER.C6. Cuando se introducen vectores de expresión recombinantes que codifican proteínas con DVD en células huésped de mamíferos, las proteínas con DVD se producen cultivando las células huésped por un período de tiempo suficiente para permitir la expresión de las proteínas con DVD en las células huésped o la secreción de las proteínas con DVD en el medio de cultivo donde se están desarrollando las células huésped. Las proteínas con DVD pueden recuperarse del medio de cultivo usando métodos de purificación de proteínas convencionales.

[0261] En un ejemplo de un sistema para la expresión recombinante de las proteínas con DVD, se introduce un vector de expresión recombinante que codifica la cadena pesada con DVD y la cadena liviana con DVD en células CHO dhfr- por medio de una transfección mediada por fosfato de calcio. Dentro del vector de expresión recombinante, los genes de las cadenas pesada y liviana de DVD están unidos operativamente en cada caso a elementos reguladores, que consisten en el potenciador de CMV y el promotor AdMLP, con el fin de obtener niveles de transcripción elevados de los genes. El vector de expresión recombinante también contiene un gen DHFR, que permite seleccionar las células CHO dhfr⁻ transfectadas con el vector usando una selección/amplificación con metotrexato. Las células huésped transformadas

seleccionadas se cultivan de modo que se expresen las cadenas pesada y liviana de DVD, y la proteína DVD intacta se aísla del medio de cultivo. Se usan técnicas convencionales de biología molecular para preparar el vector de expresión recombinante, transfectar las células huésped, seleccionar las transformantes, cultivar dichas células huésped y obtener la proteína DVD del medio de cultivo. Se provee un método para sintetizar una proteína DVD de la presente, que comprende cultivar una célula huésped en un medio de cultivo apropiado hasta que se ha sintetizado una proteína DVD de la invención. Además, el método puede comprender aislar dicha proteína DVD del medio de cultivo.

[0262] Una característica importante de la DVD-Ig es que puede ser producida y purificada de una manera similar que un anticuerpo convencional. La producción de la DVD-Ig resulta en un solo producto de importancia homogéneo con la actividad con especificidad dual deseada, sin modificaciones de secuencia en la región constante o modificaciones químicas de ningún tipo. Otros métodos descriptos con anterioridad para generar proteínas de unión completas “biespecíficas”, “multiespecíficas” y “multiespecíficas multivalentes” no resultan en un solo producto primario, sino que resultan en la producción intracelular o por secreción de una mezcla de proteínas de unión monoespecíficas, multiespecíficas o multivalentes completas, y proteínas de unión multivalentes completas con combinaciones de distintos sitios de unión. A modo de ejemplo, sobre la base del diseño descripto por Miller y Presta (Publicación PCT WO2001/077342(A1), hay 16 combinaciones posibles de cadenas pesadas y livianas. Por lo tanto, solamente 6,25% de las proteínas han de presentar la forma activa deseada, y no ha de haber un solo producto

de importancia o un solo producto primario, en comparación con las otras 15 combinaciones posibles. Aún no se ha demostrado la separación de las formas completamente activas deseadas de la proteína de las formas inactivas y parcialmente activas usando las técnicas de cromatografía convencionales que típicamente se emplean en la fabricación a gran escala.

[0263] Sorprendentemente, el diseño de las "proteínas de unión multivalentes completas con especificidad dual" de la presente resulta en una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual que se ensamblan primariamente para obtener las "proteínas de unión completas multivalentes con especificidad dual" deseadas.

[0264] Al menos 50%, al menos 75% y al menos 90% de las moléculas de inmunoglobulinas con dominio variable dual ensambladas y expresadas son la proteína tetravalente con especificidad dual deseada. En particular, este aspecto permite mejorar la utilidad comercial. Entonces, se provee un método para expresar una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual en una sola célula, lo que resulta en un producto primario de una "proteína de unión tetravalente completa con especificidad dual".

[0265] Se proveen métodos para expresar una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual en una sola célula, lo que resulta en un "producto primario" de una "proteína de unión tetravalente completa con especificidad dual", donde el "producto primario" constituye más de 50% de la totalidad de la proteína ensamblada, que comprende una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual.

[0266] Se proveen métodos para expresar una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual en una sola célula, lo que resulta en un “producto primario” de una “proteína de unión tetravalente completa con especificidad dual”, donde el “producto primario” constituye más de 75% de la totalidad de la proteína ensamblada, que comprende una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual.

[0267] Se proveen métodos para expresar una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual en una sola célula, lo que resulta en un “producto primario” de una “proteína de unión tetravalente completa con especificidad dual”, donde el “producto primario” constituye más de 90% de la totalidad de la proteína ensamblada, que comprende una cadena liviana con dominio variable dual y una cadena pesada con dominio variable dual.

II. Proteínas de unión con DVD derivatizadas

[0268] En una forma de realización, se provee una proteína de unión marcada donde la proteína de unión ha sido derivatizado unido a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido proteína). Por ejemplo, una proteína de unión marcada puede obtenerse mediante la unión funcional de una proteína de unión (por medio de una unión química, una fusión genética, una asociación no covalente, u otros medios) a una o más entidades moleculares diferentes, tales como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico un diacuerpo), un agente detectable, un agente citotóxico, un agente farmacéutico y/o una proteína o un péptido que puedan mediar en la asociación de la

proteína de unión con otra molécula (tal como la región nuclear de la estreptavidina o una marca de polihistidina).

[0269] Entre los agentes detectables útiles con los cuales puede derivatizarse una proteína de unión, se incluyen los compuestos fluorescentes. Entre los ejemplos de agentes fluorescentes detectables se incluyen la fluoresceína, el isotiocianato de fluoresceína, la rodamina, el cloruro de 5-dimetilamina-1-napfalensulfonilo, la ficoeritrina, y semejantes. Una proteína de unión también puede derivatizarse con enzimas detectables, tales como la fosfatasa alcalina, la peroxidasa de rábano picante, la glucosa oxidasa, y semejantes. Cuando una proteína de unión se derivatiza con una enzima detectable, es detectado mediante el agregado de reactivos adicionales que la enzima utiliza para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando está presente el agente detectable peroxidasa de rábano picante, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobenzidina resulta en un producto de reacción coloreado que puede ser detectado. Una proteína de unión también puede derivatizarse con biotina y detectarse mediante la medición indirecta de la unión a avidina o estreptavidina.

[0270] Se provee una proteína de unión cristalizada, y formulaciones y composiciones que comprenden estos cristales. En una forma de realización, las proteínas de unión cristalizadas tienen una vida media *in vivo* más larga que la contraparte soluble de la proteína de unión. En otra forma de realización, la proteína de unión conserva su actividad biológica después de la cristalización.

[0271] Las proteínas de unión cristalizada pueden producirse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, y tal como se describe en Publicación PCT N°: WO 02072636.

[0272] Se provee una proteína de unión glicosilada, donde el anticuerpo la porción de unión al antígeno de éste comprenden uno más residuos de hidrato de carbono. La producción nativa de proteínas *in vivo* puede incluir un procesamiento adicional, conocido como modificación postraduccional. En particular, pueden agregarse residuos de azúcares (glicosilo) en forma enzimática, un proceso conocido como glicosilación. Las proteínas resultantes, que contienen cadenas laterales de oligosacáridos unidas en forma covalente, son conocidas como proteínas glicosiladas o glicoproteínas. Los anticuerpos son glicoproteínas con uno más residuos de hidrato de carbono en el dominio Fc, así como en el dominio variable. Los residuos de hidrato de carbono en el dominio Fc tienen un efecto importante en la función efectora del dominio Fc, con un efecto menor en la unión al antígeno la vida media del anticuerpo (O. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* **21** (2005), páginas 11–16). Por el contrario, la glicosilación del dominio variable puede tener efecto sobre la actividad de unión al antígeno del anticuerpo. La glicosilación en el dominio variable puede tener un efecto negativo sobre la afinidad de unión del anticuerpo, probablemente debido a impedimento estérico (Co, M.S., *et al.*, *Mol. Inmunol.* (1993) 30:13611367), o puede dar como resultado una afinidad aumentada por el antígeno (Wallick, S.C., *et al.*, *Exp. Med.* (1988) 168:1099-1109; Wright, A., *et al.*, *EMBO J.* (1991) 10:2717 2723).

[0273] Una forma de realización se relaciona con la generación de mutantes de sitios de glicosilación en las cuales se ha mutado el sitio de glicosilación unido a O N de la proteína de unión. Aquél versado en la técnica puede generar dichos mutantes con el uso de tecnologías convencionales bien conocidas. También se proveen los mutantes de sitios de glicosilación que

retienen la actividad biológica, pero presentan una actividad de unión incrementada o disminuida.

[0274] En aún otra forma de realización, se modifica la glicosilación del anticuerpo la porción de unión al antígeno. Por ejemplo, es posible generar un anticuerpo no glicosilado (es decir, el anticuerpo carece de glicosilación). La glicosilación puede alterarse, por ejemplo, para incrementar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Dichas modificaciones del hidrato de carbono pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la alteración de uno más sitios de glicosilación en la secuencia del anticuerpo. Por ejemplo, pueden realizarse una o más sustituciones de aminoácidos que den como resultado la eliminación de uno más sitios de glicosilación en la región variable, para eliminar de este modo la glicosilación en ese sitio. Dicha aglicosilación puede incrementar la afinidad del anticuerpo por el antígeno. Este abordaje se describe con mayor detalle en la Publicación PCT WO2003016466A2 y las Patentes de los EEUU Nº 5714350 y 6350861.

[0275] Adicionalmente o como alternativa, puede prepararse una proteína de unión modificada que tiene un tipo alterado de glicosilación, tal como un anticuerpo hipofucosilado que tiene cantidades reducidas de residuos de fucosilo (véase Kanda, Yutaka et al., Journal of Biotechnology (2007), 130(3), 300-310) o un anticuerpo que tiene más estructuras de GlcNAc cruzadas. Se ha demostrado que dichos patrones de glicosilación alterados incrementan la capacidad de los anticuerpos de producir ADCC. Dichas modificaciones de los hidratos de carbono pueden efectuarse, por ejemplo, expresando el anticuerpo en una célula huésped con la maquinaria de glicosilación alterada. En la técnica se han descripto células con la maquinaria

de glicosilación alterada, que pueden ser usadas como células huésped para expresar los anticuerpos recombinantes, y de este modo, producir un anticuerpo con glicosilación alterada. Véanse, por ejemplo, Shields, O. L. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740; Umana *et al.* (1999) Nat. Biotech. 17:176-1, así como la Patente Europea Nº EP 1176195; las Publicaciones PCT WO 03/035835 y WO 99/54342 80.

[0276] La glicosilación de las proteínas depende de la secuencia de aminoácidos de la proteína de interés, así como de la célula huésped en la cual se expresa la proteína. Distintos organismos pueden producir enzimas de glicosilación diferentes (por ejemplo, glicosiltransferasas y glicosidasas), y pueden tener diferentes sustratos (azúcares nucleotídicos) disponibles. Debido a dichos factores, el patrón de glicosilación, y la composición de residuos glicosídicos, pueden diferir dependiendo del sistema huésped en el cual se expresa la proteína en particular. Entre los residuos glicosídicos pueden incluirse, sin limitaciones, glucosa, galactosa, manosa, fucosa, n-acetilglucosamina y ácido síalico. En una forma de realización, la proteína de unión glicosilada comprende residuos glicosídicos que permiten obtener un patrón de glicosilación humano.

[0277] Aquellos versados en la técnica saben que el cambio en las glicosilaciones de proteínas puede dar como resultado diferentes características en la proteína. Por ejemplo, la eficacia de una proteína terapéutica producida por un microorganismo huésped, tal como una levadura, y glicosilada usando la vía endógena de la levadura, puede ser reducida en comparación con la de la misma proteína expresada en una célula de mamífero, tal como una línea celular CHO. Dichas glicoproteínas también

pueden ser inmunogénicas en seres humanos y presentar una vida media reducida *in vivo* después de la administración. Receptores específicos en humanos y otros animales pueden reconocer residuos glicosídicos específicos y promover la rápida eliminación de la proteína del torrente sanguíneo. Entre otros efectos adversos pueden incluirse cambios en el plegamiento de las proteínas, su solubilidad, su susceptibilidad a proteasas, su circulación, su transporte, su compartimentalización, su secreción, el reconocimiento por otras proteínas o factores, su antigenicidad, o su alergenicidad. En consecuencia, un profesional puede elegir una proteína terapéutica con una composición y un patrón de glicosilación específicos, por ejemplo, una composición de glicosilación y un patrón idénticos, o al menos similares, a los producidos en las células humanas o las células con especificidad de especie del animal sujeto previsto.

[0278] La expresión de proteínas glicosiladas diferentes de las de una célula huésped puede llevarse a cabo mediante la modificación genética de la célula huésped para expresar enzimas de glicosilación heterólogas. Usando procedimientos conocidos en la técnica, un profesional puede generar anticuerpos o porciones de unión al antígeno de éstos que presenten la glicosilación de las proteínas humanas. Por ejemplo, se han modificado cepas de levadura para expresar enzimas de glicosilación de origen no natural, tales como las proteínas glicosiladas (glicoproteínas) producidas en estas cepas de levaduras que presentan una glicosilación proteica idéntica a aquella de las células animales, especialmente las células humanas (Patente de los EEUU 20040018590 y 20020137134 y Publicación PCT WO 05/100584 A2).

[0279] Además de las proteínas de unión de la presente, se proveen otras formas de realización dirigidas contra anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) específicos para dichas proteínas de unión. Un anticuerpo anti-Id es un anticuerpo que reconoce determinantes únicos generalmente asociados con la región de unión al antígeno de otro anticuerpo. El anti-Id puede prepararse mediante la inmunización de un animal con la proteína de unión o con una región que contenga su CDR. El animal inmunizado reconocerá y responderá a los determinantes idiotípicos del anticuerpo inmunizante, y producirá un anticuerpo anti-Id. Ha de ser evidente que puede ser más fácil generar anticuerpos anti-idiotípicos contra dos o más anticuerpos parentales diferentes incorporados en una molécula de DVD-Ig y confirmarlos mediante estudios de unión, de acuerdo con métodos reconocidos en la técnica (por ejemplo, BIAcore, ELISA), para verificar que los anticuerpos anti-idiotípicos específicos para el idiotipo de cada anticuerpo parental también reconozcan el idiotipo (por ejemplo, el sitio de unión al antígeno) en el contexto de la DVD-Ig. Los anticuerpos anti-idiotípicos específicos para cada uno de los dos o más sitios de unión al antígeno de una DVD-Ig proveerán reactivos ideales para medir las concentraciones de una DVD-Ig humana en el suero de un paciente. Las evaluaciones de la concentración de la DVD-Ig pueden realizarse usando un "formato de ensayo ELISA sándwich", donde se aplica como recubrimiento un anticuerpo contra una primera región de unión al antígeno sobre la fase sólida (por ejemplo, BIAcore chip, placa de ELISA, etcétera), a lo que sigue el lavado con amortiguador de lavado, la incubación con la muestra de suero, otro paso de lavado, y finalmente la incubación con otro anticuerpo anti-idiotípico contra el otro sitio de unión al antígeno, donde este último está marcado con una

enzima para cuantificar la reacción de unión. En una forma de realización, para una DVD-Ig con más de dos sitios de unión diferentes, los anticuerpos anti-idiotípicos contra los dos sitios de unión externos (más distales y proximales respecto de la región constante) no solamente ayudarán a determinar la concentración de DVD-Ig en suero humano, sino que también permitirán documentar la integridad de la molécula *in vivo*. Cada anticuerpo anti-Id también puede ser usado como un "inmunógeno" para inducir una respuesta inmune en aún otro animal, con lo que se produce lo que se conoce como anticuerpo anti-anti-Id.

[0280] Además, aquél versado en la técnica ha de apreciar que es posible expresar una proteína de interés usando una biblioteca de células huésped diseñadas genéticamente para expresar distintas enzimas de glicosilación, de modo que los miembros de dicha biblioteca de células huésped produzcan la proteína de interés con patrones de glicosilación variantes. Por lo tanto, un profesional puede seleccionar y aislar una proteína de interés con nuevos patrones de glicosilación particulares. En una forma de realización, la proteína que tiene un nuevo patrón de glicosilación particularmente seleccionado presenta propiedades biológicas mejoradas o alteradas.

III. Usos de la DVD-Ig

[0281] Debido a su capacidad de unirse a dos o más antígenos, las proteínas de unión de la presente pueden usase para detectar los antígenos (por ejemplo, en una muestra biológica, tal como suero plasma) usando un inmunoensayo convencional, tal como un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) o una coloración

inmunohistoquímica del tejido. La DVD-Ig se marca directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido no unido. Entre las sustancias detectables apropiadas se incluyen distintas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radioactivos. Entre los ejemplos apropiados de enzimas, se incluye la peroxidasa de rábano picante, la fosfatasa alcalina, la β-galactosidasa o la acetilcolinesterasa; entre los ejemplos de grupos prostéticos complejos apropiados, se incluye la estreptavidina/biotina y la avidina/biotina; entre los ejemplos de materiales fluorescentes apropiados, se incluye la umbeliferona, la fluoresceína, el isotiocianato de fluoresceína, la rodamina, la diclorotriazinilamino fluoresceína, el cloruro de dansilo la ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; y entre los ejemplos de materiales radioactivos apropiados, se incluyen ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}H y ^{153}Sm.

[0282] En una forma de realización, las proteínas de unión neutralizan la actividad de los antígenos *in vitro* e *in vivo*. Por ende, estas DVD-Ig pueden usarse para inhibir la actividad del antígeno, por ejemplo, en un cultivo de células que contiene los antígenos, en sujetos humanos u otros sujetos mamíferos que presenten antígenos con los que reaccione una proteína de unión. En otra forma de realización, se provee un método para reducir la actividad del antígeno en un sujeto que sufre una enfermedad o un trastorno donde la actividad del antígeno es perjudicial. En algunas formas de realización, la proteína de unión se le administra a un sujeto humano con fines terapéuticos.

[0283] Como se lo usa en la presente documentación, el término "un trastorno donde la actividad del antígeno es perjudicial" incluye enfermedades y otros trastornos donde se ha demostrado que la presencia del antígeno en un sujeto que sufre el trastorno es responsable de la patofisiología del trastorno es un factor que contribuye al empeoramiento del trastorno. Por ende, un trastorno donde la actividad del antígeno es perjudicial es uno donde se espera que la reducción de la actividad del antígeno alivie los síntomas y/o el progreso del trastorno. Estos trastornos pueden evidenciarse, por ejemplo, a través de un incremento en la concentración del antígeno en un fluido biológico de un sujeto que sufre el trastorno (por ejemplo, un incremento en la concentración del antígeno en suero, plasma, fluido sinovial del sujeto, etcétera). Entre los ejemplos no limitativos de trastornos que pueden tratarse, se incluyen aquellos trastornos indicados en la sección anterior y en la sección relacionada con composiciones farmacéuticas.

[0284] Las DVD-Ig de la presente pueden unirse a un antígeno varios antígenos. Estos antígenos incluyen, sin limitaciones, los blancos que se detallan en las siguientes bases de datos. Las bases de datos de blancos incluyen las que se indican a continuación:

Blancos terapéuticos (http://xin.cz3.nus.edu.sg/group/cjttd/ttd.asp);

Citoquinas y receptores de citoquinas (http://www.cytokinewebfacts.com/, http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi, y http://cmbi.bjmu.edu.cn/cmbidata/cgf/CGF_Database/cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/indexR.html);

Quimioquinas (http://cytokine.medic.kumamoto-u.ac.jp/CFC/CK/Chemokine.html);

Receptores de quimioquinas y GPCR (http://csp.medic.kumamoto-u.ac.jp/CSP/Receptor.html, http://www.gpcr.org/7tm/);

Receptores olfativos (http://senselab.med.yale.edu/senselab/ORDB/default.asp);

Receptores (http://www.iuphar-db.org/iuphar-rd/list/index.htm);

Blancos relacionados con el cáncer (http://cged.hgc.jp/cgi-bin/input.cgi);

Proteínas secretadas, tales como blancos potenciales de anticuerpos (http://spd.cbi.pku.edu.cn/);

Proteína quinasas (http://spd.cbi.pku.edu.cn/), y

Marcadores CD humanos (http://content.labvelocity.com/tools/6/1226/CD_table_final_locked.pdf) y (Zola H, 2005) Blood, 106:3123-6).

[0285] Las DVD-Ig son útiles como agentes terapéuticos para el bloqueo simultáneo de dos blancos diferentes, con el fin de mejorar la eficacia/seguridad y/o incrementar la cobertura del paciente. Estos blancos pueden incluir blancos solubles (por ejemplo, TNF) y receptores blanco en la superficie de las células (por ejemplo, VEGFR y EGFR). También pueden usarse para inducir una citotoxicidad redirigida entre las células tumorales y las células T (por ejemplo, Her2 y CD3) en la terapia del cáncer, o entre células autorreactivas y células efectoras en las enfermedades autoinmunes o los transplantes, o entre cualquier célula blanco y cualquier célula efectora, para eliminar las células causantes de enfermedades en cualquier enfermedad dada.

[0286] Además, cuando se la diseñe para que se dirija a dos epitopes diferentes en el mismo receptor, la DVD-Ig podrá usarse para desencadenar el

agrupamiento y la activación de los receptores. Esto puede ser beneficioso para preparar agentes terapéuticos anti-GPCR agónicos y antagónicos. En este caso, la DVD-Ig puede usarse para dirigirla a dos epitopes diferentes (incluyendo epitopes en las regiones de rizo y el dominio extracelular) en una misma célula, para el agrupamiento/la señalización (dos moléculas en la superficie de la célula) o la señalización (en una molécula). De manera similar, una molécula de DVD-Ig puede diseñarse para desencadenar la unión a CTLA-4 y una señal negativa al dirigirla a dos epitopes diferentes (o 2 copias del mismo epitope) del dominio extracelular CTLA-4, lo que resultará en la regulación negativa de la respuesta inmune. CTLA-4 es un blanco convalidado en el campo clínico para el tratamiento terapéutico de una cantidad de trastornos inmunológicos. Las interacciones CTLA-4/B7 ejercen una regulación negativa sobre la activación de las células T al atenuar el progreso del ciclo celular, la producción de IL-2 y la proliferación de las células T después de la activación, y la participación de CTLA-4 (CD152) puede ejercer una regulación negativa sobre la activación de las células T y promover la inducción de la tolerancia inmune. Sin embargo, la estrategia de atenuar la activación de las células T mediante la participación de un anticuerpo agónico contra CTLA-4 no ha tenido éxito, ya que, para la activación de CTLA-4, es necesaria la unión. La interacción molecular de CTLA-4/B7 se da en ordenamientos de “cierres oblicuos”, lo que puede demostrarse con un análisis de la estructura cristalina (Stamper 2001 Nature 410:608). Sin embargo, ninguno de los reactivos capaces de unirse a CTLA-4 disponibles en la actualidad tiene propiedades de unión, incluyendo los anticuerpos monoclonales contra anti-CTLA-4. Se ha intentado solucionar este problema en diversas ocasiones. En un caso, se

generó un anticuerpo de cadena simple unido a un miembro celular, lo que resultó en una inhibición significativa del rechazo alogénico en ratones (Hwang 2002 JI 169:633). En un caso separado, se generó un anticuerpo de cadena simple APC artificial unido a la superficie contra CTLA-4, y se comprobó que atenuaba las respuestas de las células T (Griffin 2000 JI 164:4433). En ambos casos, la unión a CTLA-4 se obtuvo a través de anticuerpos unidos a miembros localizados en posiciones adyacentes en sistemas artificiales. Si bien con estos experimentos se demostró el concepto de la regulación negativa inmune mediante el desencadenamiento de la regulación negativa de CTLA-4, los reactivos usados en estos trabajos no son apropiados para el uso terapéutico. Con este fin, la unión a CTLA-4 puede efectuarse usando una molécula de DVD-Ig dirigida a dos epitopes diferentes (o 2 copias del mismo epitope) del dominio extracelular de CTLA-4. El fundamento es que la distancia entre los dos sitios de unión de una IgG, aproximadamente 150-170Å, es demasiado grande para que se dé la unión activa de CTLA-4 (30-50 Å entre 2 homodímeros de CTLA-4). Sin embargo, la distancia entre los dos sitios de unión en DVD-Ig (un brazo) es mucho menor, también en el rango de 30-50 Å, lo que facilita la unión apropiada de CTLA-4.

[0287] De manera similar, la DVD-Ig puede estar dirigida a dos miembros diferentes de un complejo receptor en la superficie de las células (por ejemplo, IL-12R alfa y beta). Además, la DVD-Ig puede estar dirigida a CR1 y una proteína/un patógeno soluble, para dirigir una eliminación rápida de la una proteína/el patógeno soluble.

[0288] Adicionalmente, las DVD-Ig de la presente pueden emplearse para la administración con especificidad tisular (direccionamiento hacia un

marcador tisular y un mediador de enfermedades para obtener una PK local mejorada, lo que resulta en una mayor eficacia y/o una menor toxicidad), incluyendo una administración intracelular (direccionamiento hacia un receptor de internalización y una molécula intracelular), una administración en el interior del cerebro (direccionamiento hacia un receptor de transferrina y un mediador de enfermedades del CNS, para atravesar la barrera hematoencefálica). La DVD-Ig también puede servir como proteína de transporte para administrar un antígeno en una localización específica, por medio de la unión a un epitope no neutralizador de dicho antígeno, y también para incrementar la vida media del antígeno. Además, la DVD-Ig puede diseñarse de manera que esté físicamente unida a dispositivos médicos implantados en los pacientes o se dirija a estos dispositivos médicos (véanse Burke, E.; et al. (2006), 58(3), 437-446; Hildebrand, H. F. et al. Surface and Coatings Technology (2006), 200(22-23), 6318-6324; Wu, P. et al., Biomaterials (2006), 27(11), 2450-2467; Marques, A. P. et al, Tissue Engineering and Regenerative Medicine (2005), 377-397). En resumen, el direccionamiento de tipos apropiados de células al sitio del implante médico puede promover la cicatrización y la restauración de la función normal del tejido. Como alternativa, también se provee la inhibición de los mediadores (incluyendo, sin limitaciones, citoquinas) liberados al implantarse el dispositivo por una DVD-Ig unida o dirigida a un dispositivo. Por ejemplo, durante años se han usado stents en la cardiología de intervención para liberar las arterias bloqueadas y mejorar el flujo de sangre hacia el músculo cardiaco. Sin embargo, se ha comprobado que los stents tradicionales, de metal desnudo, provocan restenosis (nuevo angostamiento de la arteria en un área tratada) en algunos pacientes y puede resultar en coágulos de sangre.

Recientemente, se ha descripto un stent recubierto con un anticuerpo anti-CD34 que permite reducir la restenosis y previene la aparición de coágulos de sangre en las células progenitoras endoteliales (EPC) que circulan en sangre. Las células endoteliales son las células que recubren los vasos sanguíneos y permiten que la sangre tenga un flujo suave. Las EPC se adhieren a la superficie dura del stent para formar una capa suave, la cual no solamente promueve la cicatrización, sino que también previene la restenosis y los coágulos de sangre, complicaciones asociadas previamente con el uso de stents (Aoji et al. 2005 J Am Coll Cardiol. 45(10):1574-9). Además de mejorar los resultados en los pacientes para los que se requiere el uso de stents, también hay implicaciones para los pacientes para los que se requiere cirugía de derivación cardiovascular. Por ejemplo, un conducto vascular prostético (arteria artificial) recubierto con anticuerpos anti-EPC permitiría eliminar la necesidad de usar arterias de las piernas o los brazos de los pacientes para los injertos en la cirugía de derivación. Esto reduciría la duración de la cirugía y la anestesia, lo que a su vez, reduciría las muertes relacionadas con la cirugía coronaria. Las DVD-Ig están diseñadas de manera tal que se unan a un marcador en la superficie de las células (tal como CD34), y también a una proteína (o un epitope de cualquier tipo, incluyendo, sin limitaciones, proteínas, lípidos y polisacáridos) que haya sido aplicada como recubrimiento sobre el dispositivo implantado para facilitar el reclutamiento de células. Estos abordajes también pueden aplicarse a los implantes médicos en general. Como alternativa, las DVD-Ig pueden aplicarse como recubrimientos en dispositivos médicos, y al realizarse la implantación y la liberación de todas las DVD-Ig del dispositivo (o cualquier otra aplicación para la que fuera necesaria una DVD-Ig

fresca adicional, incluyendo el envejecimiento y la desnaturalización de las DVD-Ig ya cargadas), el dispositivo podría ser recargado mediante la administración sistémica de una DVD-Ig fresca al paciente, donde la DVD-Ig estaría diseñada de manera que se uniera a un blanco de interés (una citoquina, un marcador de la superficie de la célula (tal como CD34), etcétera), con un conjunto de sitios de unión y un blanco aplicados como recubrimiento en el dispositivo (incluyendo una proteína, un epitope de cualquier tipo, incluyendo, sin limitaciones, lípidos, polisacáridos y polímeros). Esta tecnología tiene la ventaja de extender la utilidad de los implantas recubiertos.

A. Uso de las DVD-Ig en diversas enfermedades

[0289] Las moléculas de DVD-Ig de la presente también son útiles como moléculas terapéuticas para tratar diversas enfermedades. Estas moléculas de DVD-Ig pueden unirse a uno más blancos que participen en una enfermedad específica. A continuación se describirán ejemplos de estos blancos en diversas enfermedades.

1. Respuesta autoinmune e inflamatoria humana

[0290] Muchas proteínas han sido relacionadas con las respuestas autoinmunes e inflamatorias generales, incluyendo C5, CCL1 (I-309), CCL11 (eotaxina), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2/eotaxina-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC/IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78/LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7,

CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1 (citoquina activadora de los monocitos endoteliales), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, IL10RA, IL10RB, IL13, IL13RA1, IL5RA, IL9, IL9R, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP, FADD, IRAK1, IRAK2, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GFI1, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTB, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB1I1, TGFB2, TGFB3, TGFBI, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11,

VEGF, ZFPM2, y RNF110 (ZNF144). En un aspecto, en la presente se proveen DVD-Ig capaces de unirse a uno más de los blancos indicados en la presente documentación.

[0291] Se contemplan además DVD Igs capaces de unirse a los siguientes pares de blancos para tratar una enfermedad inflamatoria: IL-1β y IL-17.

2. Asma

[0292] El asma alérgico se caracteriza por la presencia de eosinofilia, metaplasia de las células caliciformes, alteraciones en las células epiteliales, hiperreactividad de las vías aéreas (AHR), y expresión de las citoquinas Th2 y Th1, así como niveles elevados de IgE en suero. En la actualidad, existe el consenso de que la inflamación de las vías aéreas es el factor clave subyacente de la patogénesis del asma, y comprende una interacción compleja entre las células inflamatorias, tales como células T, célula B, eosinófilos, mastocios y macrófagos, y los mediadores que secretan, incluyendo citoquinas y quimioquinas. Los corticosteroides constituyen el tratamiento antiinflamatorio más importante para el asma en la actualidad, pero su mecanismo de acción no es específico e implica riesgos de seguridad, especialmente en la población de pacientes juveniles. Por lo tanto, se necesita el desarrollo de terapias más específicas y dirigidas. Existen caza vez más evidencias de que, en ratones, la IL-13 imita muchas de las características del asma, incluyendo la AHR, la hipersecreción de mucus y la fibrosis de las vías aéreas, independientemente de la inflamación eosinofílica (Finotto et al., International Immunology (2005), 17(8), 993-1007; Padilla et al., Journal of Immunology (2005), 174(12), 8097-8105).

[0293] La IL-13 ha sido implicada como poseedora de una función clave, debido a que provoca las respuestas patológicas asociadas con el asma. El desarrollo de una terapia con anticuerpos monoclonales anti-IL-13 para reducir los efectos de la IL-13 en los pulmones es un abordaje novedoso, excitante y prometedor como nuevo tratamiento para el asma. Sin embargo, también hay otros mediadores de las vías inmunológicas diferenciales que participan en la patogénesis del asma, y el bloqueo de estos mediadores, además del de la IL-13, puede ofrecer un beneficio terapéutico adicional. Estos pares de blancos incluyen, sin limitaciones, IL-13 y una citoquina proinflamatoria, tal como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). TNF-α puede amplificar la respuesta inflamatoria en el asma, y puede estar relacionado con la severidad de la enfermedad (McDonnell, et al., Progress in Respiratory Research (2001), 31 (New Drugs for Asthma, Allergy y COPD), 247-250). Esto permite inferir que el bloqueo de IL-13 y TNF-α puede tener efectos beneficiosos, particularmente en las enfermedades severas de las vías aéreas. En otra forma de realización, la DVD-Ig se une a los blancos IL-13 y TNFα, y se la usa para tratar el asma.

[0294] Los modelos animales, tales como el modelo de asma inducido por OVA en ratones, donde puede evaluarse la inflamación y la AHR, son conocidos en la técnica y pueden usarse para determinar la capacidad de diversas moléculas de DVD-Ig de tratar el asma. Se describen modelos animales para estudiar el asma en Coffman, et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1875-1879; Lloyd, et al., Advances in Immunology (2001), 77, 263-295; Boyce et al., Journal of Experimental Medicine (2005), 201(12), 1869-1873; y Snibson, et al., Journal of the British Society for Allergy y Clinical Immunology (2005), 35(2), 146-52. Además de las evaluaciones de

seguridad de rutina de estos pares de blancos específicos, pueden proveerse pruebas específicas para determinar el grado de inmunosupresión que sean útiles para seleccionar los mejores pares de blancos (véanse Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal of Allergy y Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257).

[0295] Sobre la base del fundamento descripto en la presente documentación, y con el uso del mismo modelo para evaluar la eficacia y la seguridad, podrán determinarse otros pares de blancos con los que puedan unirse las moléculas de DVD-Ig que puedan ser útiles para tratar el asma. En una forma de realización, estos blancos incluyen, sin limitaciones, IL-13 e IL-1beta, ya que la IL-1beta también participa en la respuesta inflamatoria en el asma; IL-13 y las citoquinas y las quimioquinas que participan en la inflamación, tales como IL-13 e IL-9; IL-13 e IL-4; IL-13 e IL-5; IL-13 e IL-25; IL-13 y TARC; IL-13 y MDC; IL-13 y MIF; IL-13 y TGF-β; IL-13 y un agonista de LHR; IL-13 y CL25; IL-13 y SPRR2a; IL-13 y SPRR2b; e IL-13 y ADAM8. También se proveen DVD-Ig capaces de unirse a uno más blancos que participen en el asma, tales como IL-1β y IL-17.

3. Artritis reumática

[0296] La artritis reumática (RA), una enfermedad sistémica, se caracteriza por una reacción inflamatoria crónica en el sinovio de las articulaciones, y está asociada con la degeneración del cartílago y la erosión del hueso yuxtaarticular. Muchas citoquinas proinflamatorias, incluyendo el TNF, las quimioquinas y los factores de crecimiento, se expresan en las articulaciones enfermas. Se ha demostrado que la administración sistémica de

un anticuerpo anti-TNF o una proteína de fusión sTNFR en modelos de RA en ratones tiene efectos antiinflamatorios y de protección de las articulaciones. En investigaciones clínicas donde se bloqueó la actividad del TNF en pacientes con RA con infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF quimérico, administrado por vía intravenosa (Harriman G, et al. (1999) Ann Rheum Dis 58 Supl. 1:I61-4), se obtuvieron evidencias de que TNF regula la producción de IL-6, IL-8, MCP-1 y VEGF, el reclutamiento de células inmunes e inflamatorias hacia las articulaciones, la angiogénesis, y la reducción de las metaloproteinasas de matriz 1 y 3 en los vasos sanguíneos. Una mejor comprensión de la vía inflamatoria en la artritis reumática ha permitido identificar otros blancos terapéuticos en la artritis reumática. Ya se han evaluado tratamientos prometedores, tales como los antagonistas de la interleuquina-6 (anticuerpo contra el receptor de IL-6 MRA, desarrollado por Chugai, Roche (véase Nishimoto, Norihiro et al., Arthritis & Rheumatism (2004), 50(6), 1761-1769), CTLA4Ig (abatacept, Genovese Mc et al 2005 N Engl J Med. 353:1114-23) y la terapia con anti-células B (rituximab, Okamoto H, Kamatani N. 2004. N Engl J Med. 351:1909), en pruebas controladas con distribución al azar durante el año anterior. Se han identificadotras citoquinas que han resultado ser beneficiosas en modelos animales, incluyendo la interleuquina-15 (anticuerpo terapéutico HuMax-IL_15, AMG 714, véase Baslund, Bo et al., Arthritis & Rheumatism (2005), 52(9), 2686-2692), la interleuquina-17 y la interleuquina-18, y actualmente se están realizando pruebas clínicas con estos agentes. La terapia con anticuerpos con especificidad dual, donde se combina anti-TNF y otro mediador, tiene un gran potencial para mejorar la eficacia clínica y/o la cobertura del paciente. Por

ejemplo, el bloqueo de TNF y VEGF potencialmente puede erradicar la inflamación y la angiogénesis, procesos relacionados con la patofisiología de la RA. También se contempla el bloqueo de otros pares de blancos que participan en la RA, incluyendo, sin limitaciones, IL-1β y IL-17, con DVD-Ig específicas. Además de las evaluaciones de rutina de estos pares de blancos, pueden proveerse pruebas específicas para determinar el grado de inmunosupresión que sean útiles para seleccionar los mejores pares de blancos (véanse Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Hart et al., Journal of Allergy y Clinical Immunology (2001), 108(2), 250-257). Puede establecerse si una molécula de DVD-Ig será útil para el tratamiento de la artritis reumática usando modelos animales de RA pre-clínica, tales como el modelo de artritis inducida por colágeno en ratón. Otros modelos útiles también son bien conocidos en la técnica (véase Brand DD., Comp Med. (2005) 55(2):114-22). Sobre la base de la reactividad de los anticuerpos parentales con ortólogos humanos y de ratón (por ejemplo, la reactividad con TNF humano y de ratón, IL-15 humana y de ratón, etcétera), pueden realizarse estudios de convalidación en el modelo de CIA en ratón con moléculas de DVD-Ig derivadas de un “anticuerpo de reemplazo coincidente”. En resumen, puede hacerse coincidir una DVD-Ig basada en dos (o más) anticuerpos blanco específicos de ratón, en la mayor medida posible, con las características de los anticuerpos parentales humanos o humanizados usados para la construcción de DVD-Ig humanas (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etcétera).

4. SLE

[0297] La característica distintiva inmunopatogénica del SLE es la activación de las células B policlonales, lo que resulta en hiperglobulinemia, producción de autoanticuerpos y formación de complejos inmunes. La anormalidad fundamental parece ser la incapacidad de las células T de suprimir los clones prohibidos de células B debido a la desregulación generalizada de las células T. Además, la interacción entre las células B y T se ve facilitada por varias citoquinas, tales como IL-10, y también por moléculas co-estimulatorias, tales como CD40 y CD40L, B7 y CD28 y CTLA-4, que inician la segunda señal. Estas interacciones, junto con la eliminación por fagocitosis reducida de los complejos inmunes y el material apoptótico, perpetúan la respuesta inmune, lo que resulta en lesiones en los tejidos. Los siguientes blancos pueden participar en el SLE y pueden ser usados para un abordaje de intervención terapéutica con DVD-Ig: terapias dirigidas a las células B: CD-20, CD-22, CD-19, CD28, CD4, CD80, HLA-DRA, IL10, IL2, IL4, TNFRSF5, TNFRSF6, TNFSF5, TNFSF6, BLR1, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, ICOSL, IGBP1, MS4A1, RGS1, SLA2, CD81, IFNB1, IL10, TNFRSF5, TNFRSF7, TNFSF5, AICDA, BLNK, GALNAC4S-6ST, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, IL10, IL11, IL4, INHA, INHBA, KLF6, TNFRSF7, CD28, CD38, CD69, CD80, CD83, CD86, DPP4, FCER2, IL2RA, TNFRSF8, TNFSF7, CD24, CD37, CD40, CD72, CD74, CD79A, CD79B, CR2, IL1R2, ITGA2, ITGA3, MS4A1, ST6GAL1, CD1C, CHST10, HLA-A, HLA-DRA y NT5E; señales de co-estimulación: CTLA4 o B7.1/B7.2; inhibición de la supervivencia de las células B: BlyS, BAFF; activación del complemento: C5; modulación de las citoquinas: el principio clave es que la respuesta biológica neta en cualquier tejido es el resultado del equilibrio entre los niveles locales de citoquinas proinflamatorias o

antiinflamatorias (véase Sfikakis PP et al 2005 Curr Opin Rheumatol 17:550-7). Se considera que el SLE es una enfermedad dirigida por Th-2, con elevaciones documentadas de IL-4, IL-6 e IL-10 en suero. También se contemplan las DVD-Ig que se unen a uno más IL-4, IL-6, IL-10, IFN-α y TNF-α, IL-1β o IL-17. La combinación de los blancos que se describen en la presente permitirá mejorar la eficacia de las terapias para el SLE, lo que podrá ser evaluado en una cantidad de modelos de lupus preclínico (véase Peng SL (2004) Methods Mol Med.;102:227-72). Sobre la base de la reactividad de los anticuerpos parentales con ortólogos humanos y de ratón (por ejemplo, la reactividad con CD20 humano y de ratón, interferón alfa humano y de ratón, etcétera), pueden realizarse estudios de convalidación en un modelo de lupus en ratón con moléculas de DVD-Ig derivadas de un "anticuerpo de reemplazo coincidente". En resumen, puede hacerse coincidir una DVD-Ig basada en dos (o más) anticuerpos blanco específicos de ratón, en la mayor medida posible, con las características de los anticuerpos parentales humanos o humanizados usados para la construcción de DVD-Ig humanas (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etcétera).

5. Esclerosis múltiple

[0298] La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad humana compleja de tipo autoinmune que posee una etiología predominantemente desconocida. La destrucción inmunológica de la proteína básica de la mielina (MBP) en el sistema nervioso es la patología más saliente de la esclerosis múltiple. La MS es una enfermedad con patologías complejas, que comprende la infiltración por células T CD4+, CD8+ y de respuesta dentro del sistema nervioso central. En la MS se ha descripto la expresión de citoquinas en el CNS, las especies de

nitrógeno reactivas y las moléculas coestimulatorias. Son de mayor consideración los mecanismos inmunológicos que contribuyen al desarrollo de autoinmunidad. En particular, la expresión de antígenos, las interacciones entre las citoquinas y los leucocitos, y las células T reguladoras, que ayudan a balancear/modular otras células T, tales como células Th1 y Th2, son áreas importantes para la identificación de blancos para la terapia.

[0299] La IL-12 es una citoquina proinflamatoria que es producida por el APC y promueve la diferenciación de las células efectoras Th1. La IL-12 es producida en las lesiones en desarrollo de pacientes con MS, y también en los animales afectados por EAE. Con anterioridad, se demostró que la interferencia en las vías de IL-12 permitía prevenir de manera efectiva la EAE, y que la neutralización in vivo de IL-12p40 con un anticuerpo monoclonal anti-IL-12 tenía efectos beneficiosos en el modelo de EAE inducida por mielina en monos titi.

[0300] TWEAK es un miembro de la familia de los TNF que es expresado de manera constitutiva en el sistema nervioso central (CNS), cuyos efectos proinflamatorios, proliferativos o apoptóticos dependen de los tipos celulares. Su receptor, Fn14, es expresado en el CNS por las células endoteliales, los astrocitos reactivos y las neuronas. La expresión de ARNm de TWEAK y Fn14 se halla incrementada en la médula espinal durante la encefalomielitis autoinmune experimental (EAE). El tratamiento con anticuerpos anti-TWEAK en la EAE inducida por la glicoproteína de los oligodendrocitos de la mielina (MOG) en ratones C57BL/6 resultó en una reducción de la severidad de la enfermedad y la infiltración de leucocitos cuando se trataron los ratones después de la fase de cebado.

[0301] Se proveen moléculas de DVD-Ig capaces de unirse a uno más, por ejemplo, dos blancos tales como, por ejemplo IL-1β y IL-17. En una forma de realización, se incluye una DVD-Ig con especificidad dual anti- IL-1β y IL-17 como agente terapéutico beneficioso para el tratamiento de la MS.

[0302] En la técnica se conocen varios modelos animales para evaluar la utilidad de las moléculas de DVD-Ig para tratar la MS (véanse Steinman L, et al., (2005) Trends Immunol. 26(11):565-71; Lublin FD., et al., (1985) Springer Semin Immunopathol.8(3):197-208; Genain CP, et al., (1997) J Mol Med. 75(3):187-97; Tuohy VK, et al., (1999) J Exp Med. 189(7):1033-42; Owens T, et al., (1995) Neurol Clin.13(1):51-73; y 't Hart BA, et al., (2005) J Immunol 175(7):4761-8). Sobre la base de la reactividad de los anticuerpos parentales con ortólogos humanos y de ratón (por ejemplo, la reactividad con IL-12 humana y de ratón, TWEAK humano y de ratón, etcétera), pueden realizarse estudios de convalidación en el modelo de EAE en ratón con moléculas de DVD-Ig derivadas de un “anticuerpo de reemplazo coincidente”. En resumen, puede hacerse coincidir una DVD-Ig basada en dos (o más) anticuerpos blanco específicos de ratón, en la mayor medida posible, con las características de los anticuerpos parentales humanos o humanizados usados para la construcción de DVD-Ig humanas (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etcétera). El mismo concepto se aplica a modelos animales en otras especies distintas de roedores, donde se seleccionaría una DVD-Ig derivada de un “anticuerpo de reemplazo coincidente” para los estudios anticipados de farmacología, y posiblemente seguridad. Además de las evaluaciones de seguridad de rutina de estos pares de blancos especificos, pueden proveerse pruebas especificas para determinar el grado de

inmunosupresión que sean útiles para seleccionar los mejores pares de blancos (véanse Luster et al., Toxicology (1994), 92(1-3), 229-43; Descotes, et al., Developments in biological standardization (1992), 77 99-102; Jones O. 2000 IDrugs.3(4):442-6).

6. Sepsis

[0303] La patofisiología de la sepsis es iniciada por los componentes de la membrana externa de los organismos gram-negativos (lipopolisacárido [LPS], lípido A, endotoxina) y los organismos gram-positivos (ácido lipoteicoico, peptidoglicano). Estos componentes de la membrana externa pueden unirse al receptor de CD14 en la superficie de los monocitos. Los receptores activables descriptos con anterioridad permiten que posteriormente se transmita una señal hacia la célula, lo que resultará en la producción eventual de las citoquinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) e interleuquina-1 (IL-1). Las respuestas inflamatorias e inmunes avasalladoras son características esenciales del choque séptico, y tienen una participación clave en la patogénesis del daño en los tejidos, el fallo de múltiples órganos y la muerte inducida por sepsis. Se ha demostrado que las citoquinas, especialmente el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina (IL-1), son mediadores críticos del choque séptico. Estas citoquinas tienen un efecto tóxico directo sobre los tejidos; también activan la fosfolipasa A2. Estos y otros efectos resultan en concentraciones incrementadas del factor activador de las plaquetas, la promoción de la actividad de la óxido nítrico sintetasa, la promoción de la infiltración de los tejidos por neutrófilos, y la promoción de la actividad de los neutrófilos.

[0304] El tratamiento de la sepsis y el choque séptico sigue siendo un problema desde el punto de vista clínico, y las pruebas prospectivas recientes con modificadores de la respuesta biológica (es decir, anti-TNF, anti-MIF) dirigidos a la respuesta inflamatoria solamente han presentado beneficios clínicos modestos. Recientemente, el interés se ha desviado hacia las terapias dirigidas a la reversión de los períodos de supresión inmune adjuntos. Con estudios en animales experimentales y pacientes críticamente enfermos, se ha demostrado que la apoptosis incrementada de órganos linfoides y algunos tejidos parenquimáticos contribuyen a la supresión inmune, la anergia y la disfunción de los sistemas de órganos. Durante los síndromes de sepsis, la apoptosis de los linfocitos puede ser desencadenada por la ausencia de IL-2 o la liberación de glucocorticoides, granzimas, o las denominadas citoquinas "de muerte": el factor de necrosis tumoral alfa o el ligando Fas. La apoptosis procede a través de la auto-activación de las caspasas del citosol y/o las mitocondrias, lo que puede estar influido por los miembros pro y antiapoptóticos de la familia de Bcl-2. En animales experimentales, el tratamiento con inhibidores de la apoptosis no solamente puede prevenir la apoptosis de las células linfoides; sino que también puede mejorar el resultado. Aunque las pruebas clínicas con agentes antiapoptóticos permanecen distantes debido en gran parte a las dificultades técnicas asociadas con su administración y su direccionamiento a los tejidos, la inhibición de la apoptosis de los linfocitos sigue siendo un blanco terapéutico atractivo para el paciente con sepsis. De manera similar, un agente con especificidad dual, dirigido a un mediador inflamatorio y un mediator apoptótico, puede resultar en un beneficio adicional. Se proveen DVD-Ig capaces de unirse a uno más blancos que participan en la

sepsis, en una forma de realización, dos blancos. En algunas formas de realización, los blancos son TNF, IL-1, MIF, IL-6, IL-8, IL-18, IL-12, IL-23, FasL, LPS, los receptores activables, TLR-4, el factor tisular, MIP-2, ADORA2A, CASP1, CASP4, IL-10, IL-1B, NFKB1, PROC, TNFRSF1A, CSF3, CCR3, IL1RN, MIF, NFKB1, PTAFR, TLR2, TLR4, GPR44, HMOX1, la midquina, IRAK1, NFKB2, SERPINA1, SERPINE1 o TREM1. La eficacia de estas DVD-Ig para la sepsis puede evaluarse en modelos animales preclínicos conocidos en la técnica (véanse Buras JA, et al.,(2005) Nat Rev Drug Discov. 4(10):854-65 y Calandra T, et al., (2000) Nat Med. 6(2):164-70). En una forma de realización, se usa un anti-IL-1β e IL-17 DVD-Ig para tratar la sepsis.

7. Trastornos neurológicos

7.1. Enfermedades neurodegenerativas

[0305] Las enfermedades neurodegenerativas usualmente son crónicas, en cuyo caso son enfermedades dependientes de la edad, o agudas (como es el caso, por ejemplo, de los accidentes cerebrovasculares, de las lesiones cerebrales traumáticas, de las lesiones en la médula espinal, etcétera). Pueden caracterizarse por la pérdida progresiva de funciones neuronales (la muerte de células neuronales, la pérdida de axones, la distrofia de las neuritas, la desmielinización), por la pérdida de movilidad y por la pérdida de memoria. Al incrementarse el conocimiento de los mecanismos subyacentes de las enfermedades neurodegenerativas crónicas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer), se observa una etiología compleja, y se ha reconocido una variedad de factores que contribuyen a su desarrollo y progreso, por ejemplo, la edad, el estado de glucemia, la producción y la multimerización de amiloides, la acumulación de productos de glucación terminal avanzados (AGE) que se unen

a su receptor RAGE (receptor para AGE), el estrés oxidativo incrementado en el cerebro, el flujo de sangre disminuido en el cerebro, la neuroinflamación, incluyendo la liberación de citoquinas y quimioquinas inflamatorias, la disfunción neuronal, y la activación de la microglía. Por ende, estas enfermedades neurodegenerativas crónicas representan una interacción compleja entre múltiples tipos celulares y mediadores. Las estrategias de tratamiento para estas enfermedades son limitadas, y la mayoría comprende el bloqueo de los procesos inflamatorios con agentes antiinflamatorios no específicos (por ejemplo, corticosteroides, inhibidores de la COX) o agentes para prevenir la pérdida de neuronas y/o funciones sinápticas. Con estos tratamientos, no es posible detener el progreso de la enfermedad. A partir de estudios recientes, ha sido posible concluir que las terapias más dirigidas, tales como los anticuerpos contra el péptido A-b soluble (incluyendo las formas oligoméricas A-b) no solamente pueden ayudar a detener el progreso de la enfermedad, sino que también pueden ayudar a mantener la memoria y otras funciones cognitivas también. Estas observaciones preliminares permiten inferir que, con terapias específicas dirigidas a más de un mediador de las enfermedades (por ejemplo, A-b y una citoquina proinflamatoria, tal como el TNF), sería posible obtener una eficacia terapéutica para las enfermedades neurodegenerativas aún mayor que la observada con el direccionamiento hacia un solo mecanismo de la enfermedad (por ejemplo, A-b soluble). Se conocen en el arte diversos modelos en animales para evaluar la utilidad de las moléculas de DVD en el tratamiento de MS (véase Steinman. L. et al. (2005) Trends Immunol. 26(11): 565-71; Lublin, F.D. et al. (1985) Springer Semin. Immunopathol. 8(3): 197-208; Genain, C.P. et al. (1997) J. Mol. Med. 75(3):

187-97; Tuohy, V.K. et al. (1999) J. Exp. Med. 189(7): 1033-42; Owens, T. et al. (1995) Neurol. Clin.13(1): 51-73; y Hart, B.A. et al. (2005) J. Immunol. 175(7): 4761-8. Sobre la base de la reactividad cruzada de los anticuerpos parentales en especies ortólogas humanas y de animales (por ejemplo, la reactividad de la IL-12 humana y de ratón, la TWEAK humana y de ratón, etc.), se pueden conducir estudios de validación en el modelo de EAE de ratón con moléculas DVD-Ig derivadas de un "anticuerpo sustituto coincidente". Brevemente, se puede hacer coincidir una DVD-Ig basada en dos (o más) anticuerpos específicos del blanco de ratón hasta la extensión posible con respecto a las características de los anticuerpos parentales humanos o humanizados usado en la construcción de la DVD-Ig humana (afinidad similar, potencia de neutralización similar, vida media similar, etc.). Se aplica el mismo concepto a los modelos de animales de otras especies distintas de roedores, donde se podría seleccionar una DVD-Ig derivada de un "anticuerpo sustituto coincidente" para estudios anticipados de farmacología y posiblemente estudios de seguridad. Además de las evaluaciones de seguridad de rutina de estos pares de blancos se pueden contemplar pruebas especificas para los grados de inmunosupresión y serán de ayuda en la selección de los mejors pares de blancos (véase Luster et al. (1994) Toxicol. 92(1-3): 229-43; Descotes et al. (1992) Devel. Biol. Stand. 77: 99-102; Jones, R. (2000) IDrugs 3(4): 442-6).

[0306] Las moléculas de DVD-Ig pueden unirse a uno más blancos que participan en las enfermedades neurodegenerativas crónicas, tales como la enfermedad de Alzheimer. Estos blancos incluyen, sin limitaciones, cualquier mediador, soluble o en la superficie de celular, que participe en la patogénesis

de la AD, por ejemplo, AGE (S100 A, anfoterina), las citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1), las quimioquinas (por ejemplo, MCP 1), las moléculas que inhiben la regeneración de los nervios (por ejemplo, Nogo, RGM A), las moléculas que potencian el crecimiento de las neuritas (neurotrofinas) y las moléculas que median en el transporte a través de la barrera hematoencefálica (por ejemplo, los receptores de transferrina, los receptores de insulina o RAGE).. La eficacia de las moléculas de DVD-Ig puede convalidarse en modelos animales preclínicos, tales como los ratones transgénicos donde se sobreexpresa la proteína precursora amiloide o RAGE, en los cuales se desarrollan síntomas similares a los de la enfermedad de Alzheimer. Además, pueden construirse moléculas de DVD-Ig para evaluar su eficacia en los modelos animales, y las mejores DVD-Ig para aplicaciones terapéuticas pueden seleccionarse para evaluaciones en pacientes humanos. Las moléculas de DVD-Ig también pueden emplearse para el tratamiento de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson. La alfa-sinucleína participa en la patología de la enfermedad de Parkinson. También se contemplan las DVD-Ig capaces de dirigirse a la alfa-sinucleína y mediadores inflamatorios como TNF, IL-1 y MCP-1 que podrían ser efectivas para la terapia de la enfermedad de Parkinson. En una forma de realización, se usa un anti-IL-1β y una IL-17 DVD-Ig para tratar una enfermedad neurodegenerativa.

A.7.2 Regeneración neuronal y lesiones en la médula espinal

[0307] A pesar de un incremento en el conocimiento de los mecanismos patológicos, las lesiones en la médula espinal (SCI) aún son una condición devastadora y representan una indicación médica caracterizada por una

elevada necesidad médica. La mayoría de las lesiones en la médula espinal son lesiones por contusión o compresión, y la lesión primaria comúnmente es seguida por mecanismos de lesión secundarios (mediadores inflamatorios, por ejemplo, citoquinas y quimioquinas) que empeoran la lesión inicial y resultan en un agrandamiento significativo del área de la lesión, algunas veces hasta 10 veces. Estos mecanismos primarios y secundarios en las SCI son muy similares a los que presentan las lesiones cerebrales causadas por otros medios, por ejemplo, la apoplejía. No hay un tratamiento satisfactorio, y la inyección de dosis elevadas en bolo de metilprednisolona (MP) es la única terapia usada en un período de tiempo escaso de 8 horas después de la lesión. Sin embargo, este tratamiento solamente tiene por objeto prevenir la lesión secundaria, sin provocar una recuperación funcional significativa. Ha recibido numerosas críticas debido a que carece eficacia inequívoca y presenta efectos adversos severos, por ejemplo, inmunosupresión, con infecciones subsiguientes y alteraciones histopatológicas severas en los músculos. No se han aprobadotras drogas, agentes biológicos o moléculas pequeñas que estimulen el potencial regenerativo endógeno, pero en los años recientes, se han descubierto principios de tratamiento y drogas candidatas prometedores que presentan eficacia en modelos animales de SCI. En gran medida, la falta de recuperación funcional en las SCI humanas es causada por factores que inhiben el crecimiento de las neuritas en los sitios de las lesiones, el tejido de las cicatrices, la mielina y las células asociadas con la lesión. Estos factores son las proteínas asociadas con la mielina NogoA, OMgp y MAG, RGM A, los CSPG (proteoglicanos de condroitín sulfato) asociados con las cicatrices y los factores inhibidores en los astrocitos reactivos (algunas semaforinas y efrinas).

Sin embargo, en el sitio de la lesión no solamente se hallan moléculas inhibidoras, sino también factores que estimulan el crecimiento de las neuritas, tales como neurotrofinas, laminina, L1, y otros. Este conjunto de moléculas inhibidoras y promotoras del crecimiento de las neuritas puede explicar que los factores bloqueadores individuales, tales como NogoA o RGM A, resultaran en una recuperación funcional significativa en modelos de SCI en roedores, debido a que una reducción de las influencias de inhibición podría desviar el equilibrio desde la inhibición del crecimiento hacia la promoción del crecimiento. Sin embargo, las recuperaciones observadas con el bloqueo de una sola molécula inhibidora del desarrollo de las neuritas no fueron completas. Para obtener recuperaciones más veloces y más pronunciadas, se desearían dos moléculas bloqueadoras del desarrollo de las neuritas, por ejemplo, Nogo y RGM A, o una molécula bloqueadora del desarrollo de las neuritas y una molécula potenciadora de las funciones de las moléculas bloqueadoras del desarrollo de las neuritas, por ejemplo, Nogo y las neurotrofinas, o una molécula bloqueadora del desarrollo de las neuritas por ejemplo, Nogo, y una molécula proinflamatoria, por ejemplo, TNF (véanse McGee AW, et al., Trends Neurosci. 2003;26:193; Marco Domeniconi, et al., J Neurol Sci. 2005;233:43; Milan Makwana1, et al., FEBS J. 2005;272:2628; Barry J. Dickson, Science. 2002;298:1959; Felicia Yu Hsuan Teng, et al., J Neurosci Res. 2005;79:273; Tara Karnezis, et al., Nature Neuroscience 2004; 7, 736; Gang Xu, et al., J. Neurochem. 2004; 91; 1018).

[0308] En un aspecto, se proveen DVD-Ig que pueden unirse a pares de blancos, tales como NgR y RGM A, NogoA y RGM A, MAG y RGM A, OMGp y RGM A, RGM A y RGM B, , CSPGs y RGM A, el agrecán, la midquina, el

neurocán, el versicán, el fosfacán, Te38 y el TNF-α, anticuerpos específicos para globulómeros Aβ combinados con anticuerpos promotores del desarrollo de las dendritas y de los axones. La patología de las dendritas es señal muy temprana de la AD. Se sabe que NOGO A restringe el crecimiento de las dendritas. Es posible combinar este tipo de anticuerpos con cualquiera de los anticuerpos candidatos para las SCI (proteínas de la mielina). Otras DVD-Ig blanco pueden incluir cualquier combinación de NgR-p75, NgR-Troy, NgR-Nogo66 (Nogo), NgR-Lingo, Lingo-Troy, Lingo-p75, MAG u Omgp. Adicionalmente, los blancos también pueden incluir cualquier mediador, soluble o de la superficie celular, que participe en la inhibición de las neuritas, por ejemplo, Nogo, OMGp, MAG, RGM A, semaforinas, efrinas, A-b soluble, citoquinas proinflamatorias (por ejemplo, IL-1), quimioquinas (por ejemplo, MIP 1a), moléculas que inhiben la regeneración de los nervios. La eficacia de moléculas anti-nogo/anti-RGM A o moléculas de DVD-Ig similares puede convalidarse en modelos animales preclínicos de lesiones en la médula espinal. Además, pueden construirse moléculas de DVD-Ig para evaluar su eficacia en los modelos animales, y las mejores DVD-Ig para aplicaciones terapéuticas pueden seleccionarse para evaluaciones en pacientes humanos. Además, pueden construirse moléculas de DVD-Ig dirigidas a dos sitios de unión a ligandos diferentes en un mismo receptor, por ejemplo, el receptor Nogo, que se une a tres ligandos Nogo, Ompg y MAG, y RAGE, que se une a A-b y S100 A. Además, los inhibidores del desarrollo de las neuritas, por ejemplo, nogo y el receptor de nogo, también pueden participar en la prevención de la regeneración de los nervios en enfermedades inmunológicas como la esclerosis múltiple. Se ha demostrado que la inhibición de la

interacción entre nogo y el receptor de nogo mejora la recuperación en modelos animales de esclerosis múltiple. Entonces, las moléculas de DVD-Ig que puedan bloquear la función de un mediador inmune, por ejemplo, una citoquina como IL-12, y una molécula inhibidora del desarrollo de las neuritas, por ejemplo, nogo RGM, podrán ofrecer mayor velocidad y eficacia que el bloqueo separado inmune o de una molécula inhibidora del desarrollo de las neuritas.

[0309] En general, los anticuerpos no atraviesan la barrera hematoencefálica (BBB) de una manera eficiente o relevante. Sin embargo, en determinadas enfermedades, tales como los accidentes cerebrovasculares, las lesiones cerebrales traumáticas, la esclerosis múltiple, etcétera, la BBB puede verse comprometida, lo que puede permitir la penetración de las DVD-Ig y los anticuerpos en el cerebro. En otras afecciones neurológicas donde no puede atravesarse la BBB, puede recurrirse al uso de los sistemas de transporte endógenos como blancos, lo que incluye los transportadores proteicos, tales como los transportadores de glucosa y de aminoácidos, y las estructuras/los receptores que median en la transcitosis en el endotelio vascular de la BBB, con lo que podría posibilitarse el transporte de las DVD-Ig a través de la BBB. Las estructuras en la BBB que permiten el transporte incluyen, sin limitaciones, los receptores de insulina, los receptores de transferrina, LRP y RAGE. Adicionalmente, de acuerdo con otras estrategias, también es posible usar las DVD-Ig como vehículos para transportar drogas potenciales hacia el SNC, lo que abarca las drogas de bajo peso molecular, las nanopartículas y los ácidos nucleicos (Coloma MJ, et al. (2000) Pharm Res. 17(3):266-74; Boado RJ, et al. (2007) Bioconjug. Chem. 18(2):447-55). En una forma de realización, se usa un

anti-IL-1β y la IL-17 DVD-Ig para tratar la regeneración neuronal y lesiones de la médula espinal.

8. Trastornos oncológicos

[0310] La terapia con anticuerpos monoclonales ha emergido como una modalidad terapéutica importante para el cáncer (von Mehren M, et al 2003). Los anticuerpos pueden presentar efectos antitumorales mediados por la inducción de la apoptosis, la redirección de la citotoxicidad, la interferencia con interacciones entre ligandos y receptores, o la prevención de la expresión de proteínas críticas para el fenotipo neoplástico. Además, los anticuerpos pueden atacar componentes del microambiente tumoral, lo que resulta en la alteración de estructuras vitales, por ejemplo, la formación de vasculatura asociada con los tumores. Los anticuerpos también pueden atacar receptores cuyos ligandos son factores de crecimiento, tales como el receptor del factor de crecimiento epidérmico. De esta manera, el anticuerpo inhibe el direccionamiento de los ligandos naturales que estimulan el crecimiento celular hacia las células tumorales. Como alternativa, los anticuerpos pueden inducir una red anti-idiotípica, la citotoxicidad mediada por el complemento la citotoxcidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). El uso de anticuerpos con especificidad dual dirigidos a dos mediadores tumorales separados probablemente tenga beneficios adicionales, en comparación con una terapia monoespecífica. También se contemplan DVD Igs capaces de unirse a los siguientes pares de blancos para tratar una enfermedad oncológica: IL-1β y IL-17.

[0311] En otra forma de realización, la DVD-Ig es capaz de unirse al VEGF y la fosfatidilserina; VEGF y ErbB3; VEGF y PLGF; VEGF y ROBO4; VEGF y BSG2; VEGF y CDCP1; VEGF y ANPEP; VEGF y c-MET; HER-2 y

ERB3; HER-2 y BSG2; HER-2 y CDCP1; HER-2 y ANPEP; EGFR y CD64; EGFR y BSG2; EGFR y CDCP1; EGFR y ANPEP; IGF1R y PDGFR; IGF1R y VEGF; IGF1R y CD20; CD20 y CD74; CD20 y CD30; CD20 y DR4; CD20 y VEGFR2; CD20 y CD52; CD20 y CD4; HGF y c-MET; HGF y NRP1; el HGF y la fosfatidilserina; ErbB3 e IGF1R; ErbB3 e IGF1,2; c-Met y Her-2; c-Met y NRP1; c-Met e IGF1R; IGF1,2 y PDGFR; IGF1,2 y CD20; IGF1,2 e IGF1R; IGF2 y EGFR; IGF2 y HER2; IGF2 y CD20; IGF2 y VEGF; IGF2 e IGF1R; IGF1 e IGF2; PDGFRa y VEGFR2; PDGFRa y PLGF; PDGFRa y VEGF; PDGFRa y c-Met; PDGFRa y EGFR; PDGFRb y VEGFR2; PDGFRb y c-Met; PDGFRb y EGFR; RON y c-Met; RON y MTSP1; RON y MSP; RON y CDCP1; VGFR1 y PLGF; VGFR1 y RON; VGFR1 y EGFR; VEGFR2 y PLGF; VEGFR2 y NRP1; VEGFR2 y RON; VEGFR2 y DLL4; VEGFR2 y EGFR; VEGFR2 y ROBO4; VEGFR2 y CD55; LPA y S1P; EPHB2 y RON; CTLA4 y VEGF; CD3 y EPCAM; CD40 e IL6; CD40 e IGF; CD40 y CD56; CD40 y CD70; CD40 y VEGFR1; CD40 y DR5; CD40 y DR4; CD40 y APRIL; CD40 y BCMA; CD40 y RANKL; CD28 y MAPG; CD80 y CD40; CD80 y CD30; CD80 y CD33; CD80 y CD74; CD80 y CD2; CD80 y CD3; CD80 y CD19; CD80 y CD4; CD80 y CD52; CD80 y VEGF; CD80 y DR5; CD80 y VEGFR2; CD22 y CD20; CD22 y CD80; CD22 y CD40; CD22 y CD23; CD22 y CD33; CD22 y CD74; CD22 y CD19; CD22 y DR5; CD22 y DR4; CD22 y VEGF; CD22 y CD52; CD30 y CD20; CD30 y CD22; CD30 y CD23; CD30 y CD40; CD30 y VEGF; CD30 y CD74; CD30 y CD19; CD30 y DR5; CD30 y DR4; CD30 y VEGFR2; CD30 y CD52; CD30 y CD4; CD138 y RANKL; CD33 y FTL3; CD33 y VEGF; CD33 y VEGFR2; CD33 y CD44; CD33 y DR4; CD33 y DR5; DR4 y CD137; DR4 e IGF1,2; DR4 e IGF1R; DR4 y DR5; DR5 y CD40; DR5 y CD137; DR5 y CD20; DR5 y EGFR;

DR5 e IGF1,2; DR5 e IGFR, DR5 y HER-2, y EGFR y DLL4. Otras combinaciones de blancos incluyen uno más miembros de la familia del EGF/erb-2/erb-3. Otros blancos (uno más) que participan en enfermedades oncológicas a los que pueden unirse las DVD-Ig incluyen, sin limitaciones CD52, CD20, CD19, CD3, CD4, CD8, BMP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, TNF, TNFSF10, BMP6, EGF, FGF1, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GRP, IGF1, IGF2, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, INHA, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFB3, VEGF, CDK2, FGF10, FGF18, FGF2, FGF4, FGF7, IGF1R, IL2, BCL2, CD164, CDKN1A, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, CDKN2C, CDKN3, GNRH1, IGFBP6, IL1A, IL1B, ODZ1, PAWR, PLG, TGFB1I1, AR, BRCA1, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, E2F1, EGFR, ENO1, ERBB2, ESR1, ESR2, IGFBP3, IGFBP6, IL2, INSL4, MYC, NOX5, NR6A1, PAP, PCNA, PRKCQ, PRKD1, PRL, TP53, FGF22, FGF23, FGF9, IGFBP3, IL2, INHA, KLK6, TP53, CHGB, GNRH1, IGF1, IGF2, INHA, INSL3, INSL4, PRL, KLK6, SHBG, NR1D1, NR1H3, NR1I3, NR2F6, NR4A3, ESR1, ESR2, NR0B1, NR0B2, NR1D2, NR1H2, NR1H4, NR1I2, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR5A1, NR5A2, NR6A1, PGR, RARB, FGF1, FGF2, FGF6, KLK3, KRT1, APOC1, BRCA1, CHGA, CHGB, CLU, COL1A1, COL6A1, EGF, ERBB2, ERK8, FGF1, FGF10, FGF11, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF2, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, GNRH1, IGF1, IGF2, IGFBP3, IGFBP6, IL12A, IL1A, IL1B, IL2, IL24, INHA, INSL3, INSL4, KLK10, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK9, MMP2, MMP9,

MSMB, NTN4, ODZ1, PAP, PLAU, PRL, PSAP, SERPINA3, SHBG, TGFA, TIMP3, CD44, CDH1, CDH10, CDH19, CDH20, CDH7, CDH9, CDH1, CDH10, CDH13, CDH18, CDH19, CDH20, CDH7, CDH8, CDH9, ROBO2, CD44, ILK, ITGA1, APC, CD164, COL6A1, MTSS1, PAP, TGFB1I1, AGR2, AIG1, AKAP1, AKAP2, CANT1, CAV1, CDH12, CLDN3, CLN3, CYB5, CIC1, DAB2IP, DES, DNCL1, ELAC2, ENO2, ENO3, FASN, FLJ12584, FLJ25530, GAGEB1, GAGEC1, GGT1, GSTP1, HIP1, HUMCYT2A, IL29, K6HF, KAI1, KRT2A, MIB1, PART1, PATE, PCA3, PIAS2, PIK3CG, PPID, PR1, PSCA, SLC2A2, SLC33A1, SLC43A1, STEAP, STEAP2, TPM1, TPM2, TRPC6, ANGPT1, ANGPT2, ANPEP, ECGF1, EREG, FGF1, FGF2, FIGF, FLT1, JAG1, KDR, LAMA5, NRP1, NRP2, PGF, PLXDC1, STAB1, VEGF, VEGFC, ANGPTL3, BAI1, COL4A3, IL8, LAMA5, NRP1, NRP2, STAB1, ANGPTL4, PECAM1, PF4, PROK2, SERPINF1, TNFAIP2, CCL11, CCL2, CXCL1, CXCL10, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL9, IFNA1, IFNB1, IFNG, IL1B, IL6, MDK, EDG1, EFNA1, EFNA3, EFNB2, EGF, EPHB4, FGFR3, HGF, IGF1, ITGB3, PDGFA, TEK, TGFA, TGFB1, TGFB2, TGFBR1, CCL2, CDH5, COL18A1, EDG1, ENG, ITGAV, ITGB3, THBS1, THBS2, BAD, BAG1, BCL2, CCNA1, CCNA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CDH1 (E-caderina), CDKN1B (p27Kip1), CDKN2A (p16INK4a), COL6A1, CTNNB1 (b-catenina), CTSB (catepsina B), ERBB2 (Her-2), ESR1, ESR2, F3 (TF), FOSL1 (FRA-1), GATA3, GSN (gelsolina), IGFBP2, IL2RA, IL6, IL6R, IL6ST (glicoproteína 130), ITGA6 (integrina a6), JUN, KLK5, KRT19, MAP2K7 (c-Jun), MKI67 (Ki-67), NGFB (NGF), NGFR, NME1 (NM23A), PGR, PLAU (uPA), PTEN, SERPINB5 (maspina), SERPINE1 (PAI-1), TGFA, THBS1 (trombospondina-1), TIE (Tie-1), TNFRSF6 (Fas), TNFSF6 (FasL), TOP2A (topoisomerasa lia), TP53, AZGP1 (cinc-a-

glicoproteína), BPAG1 (plectina), CDKN1A (p21Wap1/Cip1), CLDN7 (claudina-7), CLU (clusterina), ERBB2 (Her-2), FGF1, FLRT1 (fibronectina), GABRP (GABAa), GNAS1, ID2, ITGA6 (integrina a6), ITGB4 (integrina b 4), KLF5 (GC Box BP), KRT19 (queratina 19), KRTHB6 (queratina específica para el cabello tipo II), MACMARCKS, MT3 (metalotionectina-III), MUC1 (mucina), PTGS2 (COX-2), RAC2 (p21Rac2), S100A2, SCGB1D2 (lipofilina B), SCGB2A1 (mamaglobina 2), SCGB2A2 (mamaglobina 1), SPRR1B (Spr1), THBS1, THBS2, THBS4, y TNFAIP2 (B94), RON, c-Met, CD64, DLL4, PLGF, CTLA4, fosfatidilserina, ROBO4, CD80, CD22, CD40, CD23, CD28, CD80, CD55, CD38, CD70, CD74, CD30, CD138, CD56, CD33, CD2, CD137, DR4, DR5, RANKL, VEGFR2, PDGFR, VEGFR1, MTSP1, MSP, EPHB2, EPHA1, EPHA2, EpCAM, PGE2, NKG2D, LPA, SIP, APRIL, BCMA, MAPG, FLT3, PDGFR alfa, PDGFR beta, ROR1, PSMA, PSCA, SCD1 o CD59.

IV. Composiciones farmacéuticas

[0312] Se proveen también composiciones farmacéuticas que comprenden una proteína de unión y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas para usar, sin limitaciones, en el diagnóstico, la detección o el monitoreo de un trastorno, en la prevención (por ejemplo, inhibir o demorar el comienzo de una enfermedad, trastorno u otra condición), el tratamiento, el manejo el alivio de un trastorno, o uno más de sus síntomas, y/o en la investigación. En una forma de realización especifica, una composición comprende una o más proteínas de unión de la presente. En otra forma de realización, la composición farmacéutica comprende una o más proteínas de unión de la presente, y uno más agentes profilácticos o terapéuticos distintos de las proteínas de unión de la presente,

para tratar un trastorno. En una forma de realización, los agentes profilácticos o terapéuticos conocidos por ser de utilidad o que se han usado que actualmente se usan en la prevención, el tratamiento, manejo alivio de un trastorno uno más síntomas de éste. De acuerdo con estas formas de realización, la composición puede comprender además un vehículo, diluyente o excipiente.

[0313] Las proteínas de unión de la presente pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración a un sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica comprende una proteína de unión de la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal como lo se usa en la presente documentación, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera de los solventes, los medios de dispersión, los recubrimientos, los agentes antibacterianos y antifúngicos, los agentes isotónicos y los agentes que demoran de absorción, y semejantes, que sean compatibles con el uso fisiológico. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen uno más entre agua, salina, salina amortiguada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y semejantes, así como combinaciones éstos. En algunas formas de realización, en la composición se incluyen agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes, tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o soluciones amortiguadoras, que mejoran la vida útil o eficacia del anticuerpo una porción de anticuerpo.

[0314] Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar uno más anticuerpos de la presente o la combinación de uno más anticuerpos de la presente y un agente profiláctico agente terapéutico de

utilidad para prevenir, manejar, tratar o aliviar un trastorno uno más síntomas de éste, por ejemplo, encapsulamiento en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el anticuerpo fragmento de anticuerpo, endocitosis mediada por un receptor (véase, por ejemplo, Wu y Wu, J. Biol. Chem. 262:4429-4432 (1987)), construcción de un ácido nucleico como parte de un vector retroviral u otro vector, etc. Además, puede emplearse la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o un nebulizador, y la formulación con un agente para una aplicación en aerosol. Véase, por ejemplo, las Patentes de los EEUU Nº 6019968 5985320 5985309 5934272 5874064 5855913 5290540 y 4880078; y las Publicaciones PCT Nº WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, y WO 99/66903. En una forma de realización, se administra una proteína de unión, una terapia combinada o una composición de la presente usando la tecnología de liberación pulmonar de drogas Alquermes AIR® (Alquermes, Inc., Cambridge, Mass). En una forma de realización específica, los agentes profilácticos o terapéuticos de la presente se administran por vía intramuscular, intravenosa, intratumoral, oral, intranasal, pulmonar o subcutánea. Los agentes profilácticos o terapéuticos pueden administrarse por cualquier ruta apropiada, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través del revestimiento epitelial o mucocutáneo (por ejemplo, mucosa oral, rectal y mucosa intestinal, etc), y pueden administrarse en combinación con otros agentes con actividad biológica. La administración puede ser sistémica o local.

[0315] En una forma de realización, puede usarse la unión específica de nanotubos de carbono unidos a anticuerpos (CNT) a células tumorales in vitro,

seguida por su ablación altamente específica con luz infrarroja cercana (NIR), para realizar el direccionamiento hacia las células tumorales. Por ejemplo, pueden usarse lípidos polares biotinilados para preparar dispersiones estables, biocompatibles y no citotóxicas de CNT, las cuales posteriormente son unidas a uno dos DVD-Ig neutralizadoras derivatizadas con avidina, dirigidas contra uno más antígenos tumorales (por ejemplo, CD22) (Chakravarty, P. et al. (2008) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105:8697-8702.

[0316] En una forma de realización específica, puede ser deseable administrar los agentes profilácticos o terapéuticos de la presente localmente en el área que necesita del tratamiento; esto puede efectuarse, por ejemplo, y sin limitaciones, mediante infusión local, inyección o por medio de un implante, donde dicho implante es de un material poroso no poroso, incluyendo membranas y matrices, tales como membranas sialásticas, polímeros, matrices fibrosas (por ejemplo, Tissuel®) o matrices de colágeno. En una forma de realización, se administra una cantidad eficaz de uno más anticuerpos de la presente localmente en el área afectada a un sujeto para prevenir, tratar, manejar y/o aliviar un trastorno un síntoma de éste. En otra forma de realización, se administra una cantidad eficaz de uno más anticuerpos de la presente localmente en el área afectada de un sujeto en combinación con una cantidad eficaz de una o más terapias (por ejemplo, uno más agentes profilácticos o terapéuticos) distintas de la proteína de unión de la presente para prevenir, tratar, manejar y/o aliviar un trastorno uno más síntomas de éste.

[0317] En otra forma de realización, el agente profiláctico terapéutico puede liberarse en un sistema de liberación controlada o liberación sostenida. En una forma de realización, puede usarse una bomba para lograr una

liberación controlada o sostenida (véase Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:20; Buchwald et al., 1980, Surgery 88:507; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574). En otra forma de realización, pueden usarse materiales poliméricos para efectuar la liberación controlada o sostenida de las terapias de la presente divulgación (véanse, por ejemplo, Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (editores), CRC Pres., Boca Raton, FL (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (editores), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61; véanse también Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 7 1:105); la Patente de los EEUU Nº 5679377; la Patente de los EEUU Nº 5916597; la Patente de los EEUU Nº 5912015; la Patente de los EEUU Nº 5989463; la Patente de los EEUU Nº 5128326; la Publicación PCT Nº WO 99/15154; y la Publicación PCT Nº WO 99/20253. Entre los ejemplos de polímeros usados en las formulaciones de liberación sostenida, se incluyen, sin limitaciones, poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(metilmetacrilato), poli(ácido acrílico), poli(etilen-co-vinilacetato), poli(ácido metacrílico), poliglicólidos (PLG), polianhídridos, poli(N-vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico), poliacrilamida, poli(etilenglicol), polilácticos (PLA), poli(láctido-co-glicólidos) (PLGA), y poliortoésteres. En una forma de realización, el polímero usado en la formulación de liberación sostenida es inerte, está libre de impurezas lixiviables, el estable al almacenamiento, estéril y biodegradable. »En aún otra forma de realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada o sostenida en la proximidad de un blanco profiláctico terapéutico, de modo que se requiera solamente una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo,

Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, mencionado con anterioridad, volumen 2, páginas 115-138 (1984)).

[0318] Los sistemas de liberación controlada se describen en la revisión de Langer (1990, Science 249:1527-1533). Puede usarse cualquier técnica conocida por aquellos versados en la técnica para producir formulaciones de liberación sostenida que comprenden uno más agentes terapéuticos de la presente divulgación. Véanse, por ejemplo, la Patente de los EEUU Nº 4526938, la Publicación PCT WO 91/05548, la Publicación PCT WO 96/20698, Ning et al., 1996, Radiotherapy & Oncology 39:179-189, Song et al., 1995, PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 50:372-397, Cleek et al., 1997, Pro. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. 24:853-854, y Lam et al., 1997, Proc. Int'l. Symp. Control Rel. Bioact. Mater. 24:759-760.

[0319] En una forma de realización específica, cuando la composición es un ácido nucleico que codifica un agente profiláctico terapéutico, el ácido nucleico puede administrarse in vivo para promover la expresión del agente profiláctico terapéutico que codifica si se lo construye como parte de un vector de expresión de ácidos nucleicos apropiado y se lo administra de modo de que se torne intracelular, por ejemplo, con el uso de un vector retroviral (véase la Patente de los EEUU Nº 4980286), por inyección directa, usando un bombardeo de micropartículas (por ejemplo, una pistola génica; Biolistic, Dupont) o un recubrimiento con lípidos o receptores superficiales celulares o agentes de transfección, o administrándolo en combinación con un péptido semejante a homeobox del que se sepa que ingresa al núcleo (véase, por ejemplo, Joliot et al., 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1864-1868). Como alternativa, el ácido nucleico puede introducirse intracelularmente y puede

incorporarse en el ADN de la célula huésped para su expresión mediante recombinación de homólogos.

[0320] La composición farmacéutica de la presente puede ser formulada para que sea compatible con su ruta de administración pretendida. Entre los ejemplos de rutas de administración, se incluyen, sin limitaciones, la administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral, intranasal (por ejemplo, por inhalación), transdérmica (por ejemplo, tópica), transmucosal, y rectal. En una forma de realización específica, la composición se formula de acuerdo con los procedimientos de rutina, como una composición farmacéutica adaptada para la administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a sujetos humanos. Típicamente, las composiciones para una administración intravenosa son soluciones en solución amortiguadora acuosa isotónica estéril. Cuando fuera necesario, la composición también puede incluir un agente de solubilización y un anestésico local, tal como lignocamina, para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

[0321] Si las composiciones serán administradas tópicamente, las composiciones pueden formularse en la forma de un ungüento, crema, parche transdérmico, loción, gel, champú, spray, aerosol, solución, emulsión u otra forma bien conocida por aquellos versados en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences y Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 19ª edición, Mack Pub. Co., Easton, Pa. (1995). En una forma de realización, para las formas de dosificación tópica no atomizables, se emplean formas entre viscosas y semisólidas o sólidas, que comprenden un vehículo uno más excipientes compatibles con la aplicación tópica, y que tienen una

viscosidad dinámica mayor que el agua. Entre las formulaciones apropiadas se incluyen, sin limitaciones, soluciones, suspensiones, emulsiones, cremas, pomadas, polvos, linimentos, bálsamo, y semejantes, que son, se desea, esterilizados o mezclados con agentes auxiliares por ejemplo, preservantes, estabilizadores, agentes de humectación, amortiguadores o sales) para afectar distintas propiedades, tales como, por ejemplo, la presión osmótica. Otras formas de dosificación tópica apropiadas incluyen preparaciones rociables en aerosol donde el ingrediente activo, en una forma de realización, en combinación con un vehículo inerte sólido líquido, está envasado con una sustancia volátil a presión (por ejemplo, un propelente gaseoso, tal como freón), o se halla en una botella que puede accionarse a presión. Si se lo desea, también pueden agregarse hidratantes o humectantes a las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica.

[0322] Si el método comprende una administración intranasal de una composición, la composición pueden formularse en la forma de un aerosol, rocío, niebla o en la forma de gotas. En particular, los agentes profilácticos o terapéuticos pueden administrarse convenientemente bajo la forma de una presentación como rocío en aerosol, a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada con una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y los cartuchos (compuestos, por ejemplo, por gelatina) pueden formularse para usar en un inhalador o un insuflador que

contenga una mezcla del polvo del compuesto con una base de polvo apropiada, tal como lactosa o almidón.

[0323] Si el método comprende la administración oral, las composiciones pueden formularse por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, sellos, cápsulas de gelatina, soluciones, suspensiones, y semejantes. Las tabletas o las cápsulas pueden prepararse por medios convencionales, con agentes excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes unión (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato sodio de almidón); o agentes de humectación (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de soluciones, jarabes o suspensiones, sin limitaciones, o pueden presentarse como un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo apropiado antes de usarlas. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse utilizando medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tal como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y edulcorantes, según

sea apropiado. Las preparaciones para una administración oral pueden formularse convenientemente para una liberación lenta, liberación controlada o liberación sostenida de uno más agentes profilácticos o terapéuticos.

[0324] El método de la presente puede comprender la administración pulmonar, por ejemplo, con el uso de un inhalador o un nebulizador, de una composición formulada con un agente para la aplicación en aerosol. Véase, por ejemplo, las Patentes de los EEUU Nº 6019968, 5985320, 5985309, 5934272, 5874064, 5855913, 5290540 y 4880078; y las Publicaciones PCT Nº WO 92/19244, WO 97/32572, WO 97/44013, WO 98/31346, y WO 99/66903. En una forma de realización específica, se administra una proteína de unión, una terapia combinada y/o una composición de la presente usando la tecnología de liberación pulmonar de drogas Alquermes AIR® (Alquermes, Inc., Cambridge, Mass).

[0325] El método puede comprender la administración de una composición formulada para la administración parenteral por inyección (por ejemplo, por inyección en bolo infusión continua). Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o recipientes con dosificaciones múltiples) con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos al aceite o acuosos, y pueden contener agentes de la formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede tomar la forma de un polvo para reconstituir con un vehículo apropiado (por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos) antes de usarlo.

[0326] Además, los métodos de la presente pueden comprender la administración de composiciones formuladas como preparaciones de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, en forma subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, las composiciones pueden formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles (por ejemplo, como una sal moderadamente soluble).

[0327] Los métodos abarcan la administración de composiciones formuladas como formas neutras o salinas. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen aquellas formadas con aniones, tales como aquellos derivados de ácido clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etcétera, y aquellos formados con cationes, tales como aquellos derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, etcétera.

[0328] Por lo general, los ingredientes de las composiciones se proveen en forma separada o mezclados en una unidad de forma de dosificación, por ejemplo, como un polvo liofilizado seco un concentrado libre de agua en un recipiente sellado herméticamente, tal como una ampolla o un saché donde se indica la cantidad de agente activo. En los casos en que el modo de administración sea la infusión, la composición podrá administrarse con una botella de infusión que contenga agua o solución salina estéril de grado farmacéutico. Cuando el modo de administración es por inyección, puede

proveerse una ampolla de agua para inyección o salina estéril para que los ingredientes se puedan mezclar antes de la administración.

[0329] Uno más de los agentes profilácticos o terapéuticos, o composiciones farmacéuticas de la presente pueden ser envasadas en un recipiente sellado herméticamente, tal como una ampolla o saché donde se indica la cantidad del agente. En una forma de realización, dichos uno más agentes profilácticos o terapéuticos, o composiciones farmacéuticas, de la presente, son suministrados como un polvo liofilizado seco esterilizado un concentrado sin agua en un recipiente herméticamente sellado y puede reconstituirse (por ejemplo, con agua o salina) a la concentración apropiada para su administración a un sujeto. En una forma de realización, uno más de los agentes profilácticos o terapéuticos o composiciones farmacéuticas de la presente son suministrados como un polvo liofilizado seco estéril en un recipiente herméticamente sellado a una unidad dosificación de al menos 5 mg, al menos 10 mg, al menos 15 mg, al menos 25 mg, al menos 35 mg, al menos 45 mg, al menos 50 mg, al menos 75 mg o al menos 100 mg. Los agentes profilácticos o terapéuticos liofilizados o las composiciones farmacéuticas de la presente deberían guardarse a una temperatura entre 2° C y 8° C en su recipiente original y los agentes profilácticos o terapéuticos, o composiciones farmacéuticas, de la presente deberían administrarse dentro de una 1 semana, por ejemplo, dentro de los 5 días, dentro de las 72 horas, dentro de las 48 horas, dentro de las 24 horas, dentro de las 12 horas, dentro de las 6 horas, dentro de las 5 horas, dentro de las 3 horas o dentro de 1 hora después de su reconstitución. En una forma de realización alternativa, uno más de los agentes profilácticos o terapéuticos, o las composiciones farmacéuticas de la presente,

se proveen en forma líquida en un recipiente sellado herméticamente en el que se indica la cantidad y la concentración del agente. En una forma de realización, la forma líquida de la composición administrada se suministra en un recipiente herméticamente sellado a por lo menos 0,25 mg/ml, al menos 0,5 mg/ml, al menos 1 mg/ml, al menos 2,5 mg/ml, al menos 5 mg/ml, al menos 8 mg/ml, al menos 10 mg/ml, al menos 15 mg/kg, al menos 25 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 75 mg/ml o al menos 100 mg/ml. La forma líquida debe almacenarse a una temperatura de entre 2ºC y 8ºC en su recipiente original.

[0330] Las proteínas de unión de la presente pueden incorporarse en una composición farmacéutica adecuada para una administración parenteral. En una forma de realización, el anticuerpo las porciones de anticuerpos se prepararán como una solución inyectable que contiene 0,1-250 mg/ml de proteína de unión. La solución inyectable puede estar compuesta por una forma de dosificación líquida o liofilizada en un recipiente, una ampolla o una jeringa de color sílex o ámbar llenada con antelación. La solución amortiguadora puede ser L-histidina (entre 1 y 50 mM), óptimamente entre 5 y 10 mM, a pH entre 5,0 y 7,0 (óptimamente a pH 6,0). Otras soluciones amortiguadoras adecuadas incluyen, sin limitaciones, succinato de sodio, citrato de sodio, fosfato de sodio fosfato de potasio. Puede usarse cloruro de sodio para modificar la toxicidad de la solución, en una concentración de entre 0 y 300 mM (óptimamente 150 mM para una forma de dosificación líquida). Pueden incluirse crioprotectores para una forma de dosificación liofilizada, principalmente sacarosa en una proporción de entre 0 y 10% (óptimamente entre 0,5 y 1,0%). Otros crioprotectores adecuados incluyen trehalosa y lactosa. Otros agentes de relleno adecuados incluyen glicina, arginina, que

pueden incluirse como polisorbato-80 0-0,05% (preferiblemente 0,005-0,01%). Entre los agentes tensioactivos adicionales, se incluyen, sin limitaciones, el polisorbato 20 y los agentes tensioactivos BRIJ. La composición farmacéutica que comprende las proteínas de unión de la presente preparadas como una solución inyectable para una administración parenteral, pueden comprender además un agente de utilidad como un adyuvante, tal como los que se usan para incrementar la absorción, o dispersión de una proteína terapéutica (por ejemplo, un anticuerpo). En particular, un adyuvante útil es la hialuronidasa, tal como Hylenex® (hialuronidasa recombinante humana). La adición de hialuronidasa a la solución inyectable mejora la biodisponibilidad para los humanos después de la administración parenteral, particularmente la administración subcutánea. También permite volúmenes mayores en el sitio de inyección (es decir, más de 1 ml) con menos dolor e incomodidad, y una incidencia mínima de reacciones en el sitio de la inyección. (véanse la publicación PCT N°:W02004078140, la publicación de Patente de los EE.UU. N°: US2006104968).

[0331] Las composiciones de esta presente pueden encontrarse en diversas formas. Éstas incluyen, por ejemplo, las formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como las soluciones líquidas (por ejemplo, las soluciones inyectables y para infusión), las dispersiones o las suspensiones, las tabletas, las píldoras, los polvos, los liposomas y los supositorios. La forma elegida depende del modo de administración y la aplicación terapéutica pretendidas. Las composiciones típicas toman la forma de soluciones inyectables o para infusión, tales como composiciones similares a las que se usan para la inmunización pasiva de seres humanos con otros

anticuerpos. El modo de administración elegido es el parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En una forma de realización, el anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En otra forma de realización, el anticuerpo se administra por inyección intramuscular o subcutánea.

[0332] Típicamente, las composiciones terapéuticas deben ser estériles y estables bajo las condiciones de elaboración y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para una concentración de droga alta. Pueden prepararse soluciones inyectables estériles por incorporación del compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno una combinación de los ingredientes enumerados en la presente, según necesidad, seguido por filtración estéril. Por lo general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación del compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes que necesarios enumerados en la presente. En el caso de polvos liofilizados estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado por vacío y secado por aspersión que permite obtener un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución previamente filtrada de forma estéril de ésta. La fluidez apropiada de una solución puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión, y mediante el uso de agentes tensioactivos. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede efectuarse incluyendo en la composición un

agente que demora la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

[0333] Las proteínas de unión de la presente presente pueden administrarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, aunque para muchas aplicaciones terapéuticas, en una forma de realización, la ruta/el modo de administración es la inyección subcutánea, la inyección intravenosa o la infusión. Como han de poder apreciarlo aquellos versados en la técnica, la ruta y/o modo de administración varían dependiendo de los resultados deseados. En ciertas formas de realización, el compuesto activo puede prepararse con un vehículo que protegerá el compuesto de la liberación rápida, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes, parches transdérmicos y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tal como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones están patentados o generalmente son conocidos por aquellos versados en la técnica. Véase, por ejemplo, Sustained y Controlled Release Drug Delivery Systems, J.O. Robinson, editor, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978.

[0334] En determinadas formas de realización, la proteína de unión de la presente puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. El compuesto (y otros ingredientes, si se lo desea) también pueden incluirse en cápsulas de gelatina dura o blanda, presionar en comprimidos o incorporar directamente a la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con

excipientes y usar en la forma de tabletas masticables, tabletas para disolución bucal, comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y semejantes. Para administrar un compuesto por otra vía que no sea la parenteral puede ser necesario recubrir el compuesto coadministrar el compuesto con un material que impida su inactivación.

[0335] También pueden incorporarse compuestos activos adicionales en las composiciones. En determinadas formas de realización, una proteína de unión de la presente se coformula y/o se coadministra con uno más agentes terapéuticos que son útiles para tratar trastornos con una proteína de unión de la presente. Por ejemplo, una proteína de unión de la presente puede coformularse y/o coadministrarse con uno más anticuerpos adicionales que se unen a otros blancos (por ejemplo, anticuerpos que se unen a otras citoquinas o que se unen a moléculas de la superficie celular). Aún más, puede usarse uno más anticuerpos de la presente en combinación con dos o más de los agentes terapéuticos precedentes. Dichas terapias combinadas pueden emplear ventajosamente dosificaciones menores de los agentes terapéuticos administrados, evitando de esa manera posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

[0336] En determinadas formas de realización, una proteína de unión está unida a un vehículo extensor de la vida media conocido en la técnica. Dichos vehículos incluyen, sin limitaciones, el dominio Fc, polietilenglicol y dextrano. Dichos vehículos se describen, por ejemplo, en la Patente de los EEUU Nº 6,660,843 y la Publicación PCT Nº WO 99/25044.

[0337] En una forma de realización específica, las secuencias de ácido nucleico que codifican una proteína de unión u otro agente profiláctico

terapéutico de la presente son administradas con el fin de tratar, prevenir, manejar o aliviar un trastorno uno más síntomas de éste por medio de una terapia de genes. La terapia de genes hace referencia a una terapia que comprende la administración a un sujeto de un ácido nucleico expresado que puede expresarse. En esta forma de realización de la presente, los ácidos nucleicos producen el anticuerpo el agente profiláctico terapéutico codificado, que produce un efecto profiláctico terapéutico.

[0338] Pueden usarse cualquiera de los métodos de terapia de genes disponibles en la técnica. Para hallar revisiones generales de los métodos de terapia génica, véanse Goldspiel et al., 1993, Clinical Pharmacy 12:488-505; Wu y Wu, 1991, Biotherapy 3:87-95; Tolstoshev, 1993, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596; Mulligan, Science 260:926- 932 (1993); y Morgan y Anderson, 1993, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217; Mayo, 1993, TIBTECH 11(5):155-215. Los métodos comúnmente conocidos en la técnica para la tecnología de ADN recombinante que pueden usarse se describen en Ausubel et al. (editores), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley &Sons, Nueva York (1993); y Kriegler, Gene Transfer y Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, Nueva York (1990). Se presenta una descripción detallada de los distintos métodos de terapia génica en la publicación de Patente de los EE.UU. N°: 20090297514.

[0339] Las proteínas de unión de la presente son útiles para tratar diversas enfermedades donde son perjudiciales los blancos que son reconocidos por las proteínas de unión. Tales trastornos incluyen, sin limitaciones, artritis, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus

eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatoria, diabetes mellitus dependiente de insulina, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis, esclerodema, enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de transplante de órganos, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con el transplante de órganos, sarcoidosis, ateroesclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, uveítis, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, formas malignas, insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, enfermedad de Addison, esporádica, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria de adultos (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, espondiloartropatía, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad bullosa autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliácea, penfigoide, enfermedad por IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis miálgica/enfermedad Royal Free, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis

esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, síndrome de la enfermedad de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, hepatitis B, hepatitis C, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, esterilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, pneumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo mixtas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémicas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad de Sjogren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterans, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (hepatitis autoinmune o lupoide clásica), hepatitis autoinmune tipo-2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmune, resistencia a insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2,

leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, esterilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a una enfermedad del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjorgren, enfermedad de Takayasu/arteritis, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune bocioso (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixedema primaria, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo, enfermedad hepática aguda, enfermedad hepática crónica, cirrosis alcohólica, daño hepático inducido por alcohol, colestasis, enfermedad hepática idiosincrática, hepatitis inducida por drogas, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos grupo B (GBS), trastornos mentales (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por tipo Th2 y tipo Th1, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), y distintos tipos de cáncer tales como cáncer de pulmón, mama, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y rectal y formas malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), abetalipoproteinemia, acrocianosis, aguda y procesos parasitarios o infecciosos crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia del SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis

alérgica, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo a aloinjertos, déficit de alfa-1-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina pectoris, degeneración de células del asta anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), taquicardia auricular, bloqueo auriculoventricular, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de transplante de médula ósea (BMT), bloqueo de ramas de haz de His, linfoma de Burkitt, acidez estomacal, arritmias cardiacas, síndrome de atontamiento cardiaco, tumores cardiacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación a una derivación [bypass] cardiopulmonar, rechazo al transplante de cartílago, degeneraciones de la corteza del cerebelo, trastornos del cerebelo, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con una quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), intoxicación crónica por salicilato, carcinoma colorrectal, insuficiencia cardiaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis por contacto, cor pulmonale, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados con una terapia con citoquinas, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpos difusos de Lewy, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos del ganglio basal, síndrome de Down en la edad madura, trastornos del movimiento inducidos por drogas que

bloquean los receptores de dopamina del CNS, sensibilidad a drogas, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglotitis, infección por el virus Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y del cerebelo, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo al implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, sepsis fúngicas, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, nefritis glomerular, rechazo a injertos de cualquier órgano tejido, sepsis Gram-negativa, sepsis Gram-positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo al transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis (A), arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimientos hiperquinéticos, reacciones de hipersensibilidad, pneumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimientos hipoquinéticos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, toxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesiones por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo al transplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo al transplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, metabólica/idiopática, migraña cefalea, trastorno

mitocondrial multisistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodiplástico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar neonatal crónica, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma no Hodgkin, oclusión de la aorta abdominal y ramas de ésta, trastornos arteriales oclusivos, terapia okt3, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo al transplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia maligna, rechazo al transplante de paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía neumocistitis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y síndrome de cambios de piel), síndrome de post-perfusión, síndrome postbomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsums, taquicardia por QRS estrecho regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, esclerodema, corea senil, demencia senil de tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, shock, anemia de células falsiformes, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios de piel,

rechazo al transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptococcica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, células T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades de las válvulas cardiacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, síndrome Wernicke-Korsakoff, síndrome Wilson, rechazo a xenoinjertos de cualquier órgano tejido. (véanse las publicaciones PCT N°: WO 2002/097048; WO 95/24918; y WO 00/56772).

[0340] Las DVD-Ig que se proveen en la presente también pueden usarse para tratar una o más de las siguientes enfermedades: síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, Alopecia areata, anafilaxis, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, arteriosclerosis, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoinmune asociado con una infeccion por estreptococo, enteropatía autoinmune, síndrome de pérdida de la audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune, blefaritis, bronquiectasias,

penfigoide bulloso, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatrizal, síndrome clínicamente aislado (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, conjuntivitis, trastorno psiquiátrico en la niñez, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por drogas, endocarditis, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme mayor, penfigoide gestacional, síndrome de Guillain-Barre (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Perkinson idiopática, pneumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria infecciosa ocular, enfermedad inflamatoria desmielinizante, enfermedad inflamatoria del corazón, enfermedad inflamatoria del riñón, IPF/UIP, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de las células de Langerhans, Livido reticularis, poliangitis microscópica con degeneración macular, morbus Bechterev; trastorno neuronal motor, penfigoide de la membrana mucosa, insuficiencia multiorgánica, miastenia gravis, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de las raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis no-A no-B, neuritis óptica, osteolisis, cáncer de ovario, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva arterial periferica (PAOD), enfermedad vascular periferica (PVD), enfermedad arterial periferica (PAD), flebitis, poliarteritis nodosa (o periarteritis nodosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA Poliarticular, síndrome de deficiencia poliendócrina, polimiositis, polimialgia reumática (PMR), síndrome de post-bomba,

parkinsonismo primario,cáncer de próstata y rectal y formas malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulos rojos pura, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad del corazón reumático, SAPHO (sinovitis, acne, pustulosis, hiperostosis y osteitis), esclerodermia, amiloidosis secundaria, pulmón de shock, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad del tejido conectivo asociada a siliconas, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral), reacción alérgica de Tipo 1, diabetes de Tipo II, urticaria, pneumonía intersticial usual (UIP), vasculitis, conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda y cicatrización de heridas.

[0341] Las proteínas de unión de la presente pueden usarse para tratar seres humanos que sufren de enfermedades autoinmunes, en particular las que están asociadas con una inflamación, incluyendo, artritis reumatoide, espondilitis, alergia, diabetes autoinmune, uveítis autoinmune. En una forma de realización, las proteínas de unión, o las porciones de unión al antígeno de éstas, se usan para tratar artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, diabetes mellitus dependiente de insulina y psoriasis.

[0342] En una forma de realización, las enfermedades que pueden ser tratadas o diagnosticadas con las composiciones y los métodos de la presente incluyen, sin limitaciones, cánceres primarios y metastáticos, incluyendo carcinomas de mama, colon, recto, pulmón, orofaringe, hipofaringe, esófago,

estómago, páncreas, hígado, vesícula biliar y conductos biliares, intestino delgado, tracto urinario (incluyendo riñón, vejiga y urotelio), tracto genital femenino (incluyendo cuello uterino, útero y ovarios, y también el coriocarcinoma y la enfermedad trofoblástica gestacional), tracto genital masculino (incluyendo próstata, vesículas seminales, testículos y tumores de las células germinales), glándulas endocrinas (incluyendo las glándulas tiroides, adrenal y pituitaria), y piel, así como hemangiomas, melanomas, sarcomas (incluyendo los que surgen de tejidos óseos y blandos, y también el sarcoma de Kaposi), tumores de cerebro, los nervios, los ojos y las meninges (incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas y meningiomas), tumores sólidos que surgen de tumores malignos hematopoyéticos, tales como leucemias y linfomas (linfomas de Hodgkin y no Hodgkin).

[0343] En una forma de realización, los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos, se usan para tratar un cáncer o en la prevención o inhibición de metástasis de los tumores que se describen en la presente documentación, ya sea solos o en combinación con radioterapia y/u otros agentes quimioterapéuticos.

[0344] Los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos, pueden combinarse con agentes que incluyen, sin limitaciones, agentes antineoplásticos, radioterapia, quimioterapia, por ejemplo, con agentes alquilantes del ADN, cisplatina, carboplatina, agentes anti-tubulina, paclitaxel, docetaxel, taxol, doxorrubicina, gemcitabina, gemzar, antraciclinas, adriamicina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, irinotecano, inhibidores de la tirosin

quinasa receptora (por ejemplo, erlotinib, gefitinib), inhibidores de COX-2 (por ejemplo, celecoxib), inhibidores de quinasas y ARNpi.

[0345] Una proteína de unión también puede administrarse con uno más agentes terapéuticos adicionales, útiles en el tratamiento de diversas enfermedades.

[0346] Una proteína de unión de la presente puede usarse sola o en combinación para tratar dichas enfermedades. Ha de comprenderse que las proteínas de unión pueden usarse solas o en combinación con un agente adicional, por ejemplo, un agente terapéutico, donde alguien con experiencia puede seleccionar dicho agente adicional según el propósito que se le desea dar. Por ejemplo, el agente adicional puede ser un agente terapéutico reconocido en la técnica como útil para tratar la enfermedad o condición que se está tratando con el anticuerpo. El agente adicional también puede ser un agente que imparte un atributo beneficioso a la composición terapéutica, por ejemplo, un agente que afecta la viscosidad de la composición.

[0347] También ha de comprenderse que las combinaciones incluyen aquellas combinaciones útiles para el propósito que se le desea dar. Los agentes que se establecen más adelante se dan con propósitos de ilustración y no con intención de ser taxativos. Las combinaciones pueden comprender los anticuerpos de la presente y al menos un agente adicional elegido entre las listas que se presentarán más adelante. La combinación también puede incluir más de un agente adicional, por ejemplo, dos o tres agentes adicionales si la combinación es tal que la composición que se forma puede llevar a cabo la función que se le ha destinado.

[0348] Las combinaciones para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias comprenden una o más drogas antiinflamatorias no esteroidales, también conocidas como NSAID, que incluyen drogas como el ibuprofeno. Otras combinaciones comprenden corticosteroides, incluyendo prednisolona. Los efectos colaterales bien conocidos del uso de los esteroides pueden reducirse o incluso eliminarse limitando la dosis de esteroides requerida cuando se tratan pacientes en combinación con las DVD Ig de la presente. Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para artritis reumatoide con los cuales pueden combinarse un anticuerpo, o porción de anticuerpo, incluyen los siguientes: droga(s) antiinflamatoria(s) supresor(as) de citoquina (CSAIDs); anticuerpos para otras citoquinas o factores de crecimiento humanos o antagonistas de éstos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-23, interferones, EMAP-II, GM-CSF, FGF, y PDGF. Las proteínas de unión, o las porciones de unión al antígeno de éstas, pueden combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA o sus ligandos, incluyendo CD154 (gp39 o CD40L).

[0349] Las combinaciones de agentes terapéuticos pueden interferir en distintos puntos en la cascada autoinmune e inflamatoria subsiguiente. Los ejemplos incluyen antagonistas de TNF, como anticuerpos quiméricos, humanizados o humanos contra TNF, ADALIMUMAB, (Publicación PCT Nº WO 97/29131), CA2 (RemicadeTM), CDP 571 y receptores de TNF solubles de p55 o p75, derivados de éstos (p75TNFR1gG (EnbrelTM) o p55TNFR1gG (Lenercept), y también inhibidores de la enzima convertidora de TNFα (TACE);

de manera similar, inhibidores de IL-1 (inhibidores de la enzima convertidora de interleuquina-1, IL-1RA, etcétera), que pueden ser eficaces por la misma razón. Otras combinaciones incluyen la interleuquina 11. Aún otra combinación incluye participantes clave de la respuesta autoinmune que pueden actuar en paralelo, de manera dependiente o en concierto con la función de IL-12, especialmente los antagonistas de IL-18, incluyendo los anticuerpos contra IL-18 o los receptores solubles de IL-18, o las proteínas de unión a IL-18. Se ha demostrado que la IL-12 y la IL-18 tienen funciones distinguibles superpuestas, y una combinación de antagonistas de ambas sería muy eficaz. Aún otra combinación es una de inhibidores no agotadores anti-CD4. Aún otras combinaciones incluyen antagonistas de la vía coestimulatoria de CD80 (B7.1) o CD86 (B7.2), incluyendo anticuerpos, receptores solubles y ligandos antagonistas.

[0350] La proteínas de unión de la presente también pueden combinarse con agentes, tales como metotrexato, 6-MP, azatioprina, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, cloroquinina/hidroxicloroquina, pencilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cochicina, corticosteroides (orales, inhalados y por inyección local), agonistas del adrenorreceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeteral), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, cetotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, rapamicina, micofenolato, mofetil, leflunomida, NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides, tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adensosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF≡ o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de IRAK, NIK, IKK, p38 o la MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de

la enzima convertidora de TNFα (TACE), inhibidores de la señalización de las células T, tales como inhibidores de quinasas, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y derivados de éstos (por ejemplo, receptores solubles de p55 o p75 TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ), celecoxib, ácido fólico, sulfato de hidroxicloroquina, rofecoxib, etanercept, infliximab, naproxeno, valdecoxib, sulfasalazina, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, oro, tiomalato de sodio, aspirina, triamcinolona, acetonida, propoxifeno, napsilato/apap, folato, nabumetona, diclofenac, piroxicam, etodolac, diclofenac sodio, oxaprozina, oxicodona HCl, bitartrato de hidrocodona/apap, diclofenac sodio/misoprostol, fentanilo, tramadol HCl, salsalato, sulindac, cianocobalamin/fa/piridoxina, acetaminofeno, alendronato sodio, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, indometacina, glucosamina sulf/condroitín, amitriptilina HCl, sulfadiazina, oxicodona HCl/acetaminofeno, olopatadina HCl, misoprostol, naproxeno sodio, omeprazol, ciclofosfamida, rituximab, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-18, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, y Mesopram. Las combinaciones incluyen metotrexato leflunomida, y en casos de artritis moderada o severa, ciclosporina.

[0351] Los agentes adicionales no limitativos que también pueden usarse para tratar la artritis reumática incluyen, sin limitaciones, sin limitaciones, las siguientes drogas antiinflamatorias no esteroidales (NSAID): drogas aintiinflamatorias supresoras de citoquinas (CSAID); CDP-571/BAY-10-3356 (anticuerpo humanizado anti-TNFα; Celltech/Bayer); cA2/infliximab (anticuerpo quimérico anti-TNFα; Centocor); 75 kdTNFR-IgG/etanercept

(proteína de fusión de 75 kD del receptor de TNF-IgG; Immunex; véanse, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1994) Vol. 37, página 295; J. Invest. Med. (1996) Vol. 44, 235A); 55 kdTNF-IgG (proteína de fusión de 55 kD del receptor de TNF-IgG; Hoffmann-LaRoche); IDEC-CE9.1/SB 210396 (anticuerpo no agotador promatizado anti-CD4; IDEC/SmithKline; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1995) Vol. 38, página 185); DAB 486-IL-2 y/o DAB 389-IL-2 (proteínas de fusión de IL-2; Seragen; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1993) Vol. 36, 1223); Anti-Tac (proteína humanizada anti-IL-2Rα; Protein Design Labs/Roche); IL-4 (citoquina antiinflamatoria; DNAX/Schering); IL-10 (SCH 52000; IL-10 recombinante, citoquina antiinflamatoria; DNAX/Schering); IL-4; agonistas de IL-10 y/o IL-4 (por ejemplo, anticuerpos agonistas); IL-1RA (antagonista del receptor de IL-1; Synergen/Amgen); anakinra (Kineret®/Amgen); TNF-bp/s-TNF (proteína de unión a TNF soluble; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 284; Amer. J. Physiol. - Heart y Circulatory Physiology (1995) Vol. 268, pp. 37-42); R973401 (inhibidor de la fosfodiesterasa Tipo IV; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 282); MK-966 (inhibidor de COX-2; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 81); Iloprost (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 82); metotrexato; talidomida (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 282) y drogas relacionadas con la talidomida (por ejemplo, Celgen); leflunomida (antiinflamatorio e inhibidor de citoquinas; véanse, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 131; Inflammation Research (1996) Vol. 45, páginas 103-107); ácido

tranexámico (inhibidor de la activación de plasminógeno; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 284); T-614 (inhibidor de citoquina; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 282); prostaglandina E1 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 282); Tenidap (droga antiinflamatoria no esteroidal; véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 280); Naproxeno (droga antiinflamatoria no esteroidal; véase, por ejemplo, Neuro Report (1996) Vol. 7, páginas 1209-1213); Meloxicam (droga antiinflamatoria no esteroidal); Ibuprofeno (droga antiinflamatoria no esteroidal); Piroxicam (droga antiinflamatoria no esteroidal); Diclofenac (droga antiinflamatoria no esteroidal); Indometacina (droga antiinflamatoria no esteroidal); Sulfasalazina (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 281); Azatioprina (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 281); inhibidor de ICE (inhibidor de la enzima convertidora de interleuquina-1β); inhibidor de zap-70 y/o lck (inhibitor de la tirosin quinasa zap-70 o lck); inhibidor de VEGF y/o inhibidor de VEGF-O (inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular o el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular; inhibidores de la angiogénesis); drogas antiinflamatorias corticosteroidales (por ejemplo, SB203580); inhibidores de la TNF-convertasa; anticuerpos anti-IL-12; anticuerpos anti-IL-18; interleuquina-11 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 296); interleuquina-13 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism (1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 308); inhibidores de la interleuquina-17 (véase, por ejemplo, Arthritis & Rheumatism

(1996) Vol. 39, Nº 9 (suplemento), página 120); oro; penicilamina; cloroquina; clorambucil; hidroxicloroquina; ciclosporina; ciclofosfamida; irradiación linfoide total; globulina anti-timocitos; anticuerpos anti-CD4; toxinas CD5; péptidos y colágeno de administración oral; lobenzarit disodio; los agentes reguladores de citoquinas (CRA) HP228 y HP466 (Houghten Pharmaceuticals, Inc); ICAM-1, fosforotioatoligo-desoxinucleótidos antisentido (ISIS 2302; Isis Pharmaceuticals, Inc); receptor soluble de complemento 1 (TP10; T Cell Sciences, Inc); prednisona; orgoteína; polisulfato de glicosaminoglican; anticuerpos anti-minociclina; anticuerpos anti-IL2R; lípidos marinos y botánicos (ácidos grasos de peces y semillas de plantas; véase, por ejemplo, DeLuca et al. (1995) Rheum. Dis. Clin. North Am. 21:759-777); auranofina; fenilbutazona; ácido meclofenámico; ácido flufenámico; globulina inmune intravenosa; zileuton; azaribina; ácido micofenólico (RS-61443); tacrolimus (FK-506); sirolimus (rapamicina); amiprilosa (terafectina); cladribina (2-clorodeoxiadenosina); metotrexato; inhibidores de bcl-2 (véase Bruncko, Milan et al., Journal of Medicinal Chemistry (2007), 50(4), 641-662); antivirales y agentes moduladores inmunes.

[0352] En una forma de realización, la proteína de unión o la porción de unión al antígeno de ésta se administra en combinación con uno de los siguientes agentes para el tratamiento de artritis reumatoide: inhibidor de moléculas pequeñas de KDR, inhibidor de moléculas pequeñas de Tie-2; metotrexato; prednisona; celecoxib; ácido fólico; sulfato de hidroxicloroquina; rofecoxib; etanercept; infliximab; lefunomida; naproxeno; valdecoxib; sulfasalazina; metilprednisolona; ibuprofeno; meloxicam; acetato de metilprednisolona; tiomalato de oro y sodio; aspirina; azatioprina; triamcinolona

acetonida; napsilato de propoxifeno/apap; folato; nabumetona; diclofenac; piroxicam; etodolac; diclofenac sodio; oxaprozina; clorhidrato de oxicodona; bitartrato de hidrocodona/apap; diclofenac sodio/misoprostol; fentanilo; anakinra recombinante humano; clorhidrato de tramadol; salsalato; sulindac; cianocobalamina/fa/piridoxina; acetaminofeno; alendronato sodio; prednisolona; sulfato de morfina; clorhidrato de lidocaína; indometacina; sulfato de glucosamina/condroitina; ciclosporina; clorhidrato de amitriptilina; sulfadiazina; clorhidrato de oxicodona/acetaminofeno; clorhidrato de olopatadina; misoprostol; naproxeno sodio; omeprazol; micofenolato mofetil; ciclofosfamida; rituximab; IL-1 TRAP; MRA; CTLA4-IG; IL-18 BP; IL-12/23; anti-IL 18; anti-IL 15; BIRB-796; SCIO-469; VX-702; AMG-548; VX-740; Roflumilast; IC-485; CDC-801; y mesopram.

[0353] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la enfermedad intestinal inflamatoria con los cuales puede combinarse una proteína de unión de la presente incluyen los siguientes: budenosida; factor de crecimiento epidérmico; corticosteroides; ciclosporina, sulfasalazina; aminosalicilatos; 6-mercaptopurina; azatioprina; metronidazol; inhibidores de la lipooxigenasa; mesalamina; olsalazina; balsalazida; antioxidantes; inhibidores del tromboxano; antagonistas del receptor de IL-1; anticuerpos monoclonales anti-IL-1β; anticuerpos monoclonales anti-IL-6; factores de crecimiento; inhibidores de la elastasa; compuestos de piridinil-imidazol; anticuerpos o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. Los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos, pueden combinarse con anticuerpos contra

moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD90 o sus ligandos. Los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos, también pueden combinarse con agentes tales como metotrexato, ciclosporina, FK506, rapamicina, mofetil micofenolato, leflunomida, NSAID, por ejemplo, ibuprofeno, corticosteroides, tales como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de la adenosina, agentes antitrombóticos, inhibidores del complemento, agentes adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización de citoquinas proinflamatorias, tales como TNFα o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de IRAK, NIK, IKK, p38 o la MAP quinasa), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de la enzima convertidora de TNFα, inhibidores de la señalización de las células T, tales como inhibidores de quinasas, inhibidores de metaloproteinasas, sulfasalazina, azatioprina, 6-mercaptopurinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, receptores de citoquinas solubles y derivados de éstos (por ejemplo, receptores solubles de p55 o p75 TNF, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), y citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGFβ), e inhibidores de bcl-2.

[0354] Los ejemplos de agentes terapéuticos para la enfermedad de Crohn con los cuales puede combinarse una proteína de unión incluyen los siguientes: antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, ADALIMUMAB (Publicación PCT Nº WO 97/29131; HUMIRA), CA2 (REMICADE), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig, inhibidores de p75TNFRIgG (ENBREL) y p55TNFRIgG (Lenercept), e inhibidores de PDE4. Los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos,

pueden combinarse con corticosteroides, por ejemplo, budenosida y dexametasona. Las proteínas de unión de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstas, también pueden combinarse con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico y olsalazina, y agentes que interfieren con la síntesis o la acción de citoquinas proinflamatorias, tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra. Los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos, también pueden usarse con inhibidores de la señalización de las células T, por ejemplo, tirosin quinasas inhibidoras de 6-mercaptopurinas. Las proteínas de unión de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstas, pueden combinarse con IL-11. Las proteínas de unión de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstas, pueden combinarse con mesalamina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, infliximab, metilprednisolonsuccinato de sodio, difenoxilato/sulfato de atropina, clorhidrato de loperamida, metotrexato, omeprazol, folato, ciprofloxacina/dextrosa-agua, bitartrato de hidrocodona/apap, clorhidrato de tetraciclina, fluocinonida, metronidazol, timerosal/ácido bórico, colestiramina/sacarosa, clorhidrato de ciprofoxacina, sulfato de hiosciamina, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de oxicodona/acetaminofeno, clorhidrato de prometazina, fosfato de sodio, sulfametoxazol/trimetoprim, celecoxib, policarbofilo, napsilato de propoxifeno, hidrocortisona, multivitaminas, balsalazida disódica, fosfato de codeína/apap, clorhidrato de colesevelam, cianocobalamina, ácido fólico, levofloxacina, metilprednisolona, natalizumab e interferón-gamma.

[0355] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los cuales pueden combinarse las proteínas de unión de

la presente incluyen los siguientes: corticosteroides; prednisolona; metilprednisolona; azatioprina; ciclofosfamida; ciclosporina; metotrexato; 4-aminopiridina; tizanidina; interferón-β1a (Avonax; Biogen); interferón-β1b (Betaseron; Chiron/Berlex); interferón α-n3) (Interferon Sciences/Fujimoto), interferón-α (Alfa Wassermann/J&J), interferón β1A-IF (Serono/Inhale Terapeutics), Peg-interferón α 2b (Enzon/Schering-Plough), copolímero 1 (Cop-1; Copaxona; Teva Pharmaceutical Industries, Inc); oxígeno hiperbárico; inmunoglobulina intravenosa; cladribina; anticuerpos o antagonistas de otras citoquinas o factores de crecimiento humanos, y sus receptores, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-23, IL-15, IL-16, IL-18, EMAP-II, GM-CSF, FGF y PDGF. Las proteínas de unión de la presente pueden combinarse con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular, tales como CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD20, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80, CD86, CD90, o sus ligandos. Las proteínas de unión de la presente también pueden combinarse con agentes tales como el metotrexato, la ciclosporina, FK506, la rapamicina, el micofenolato de mofetil, la leflunomida, los NSAID, por ejemplo, el ibuprofeno, los corticosteroides, tales como la prednisolona, los inhibidores de la fosfodiesterasa, los agonistas de la adensosina, los agentes antitrombóticos, los inhibidores del complemento, los agentes adrenérgicos, los agentes que interfieren con la señalización por citoquinas proinflamatorias, tales como TNFα o IL-1 (por ejemplo, inhibidores de las quinasas IRAK, NIK, IKK, p38 o MAP), los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β, inhibidores de TACE, los inhibidores de la señalización de las células T, tales como los inhibidores de quinasas, los inhibidores de metaloproteínasas, la sulfasalazina, la azatioprina, las 6-mercaptopurinas, los inhibidores de la

enzima convertidora de angiotensina, los receptores de citoquinas solubles, y sus derivados (por ejemplo, receptores de TNF p55 o p75 solubles, sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), y las citoquinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-4, IL-10, IL-13 y TGFβ) e inhibidores de bcl-2.

[0356] Los ejemplos de agentes terapéuticos para la esclerosis múltiple con los cuales pueden combinarse las proteínas de unión de la presente incluyen el interferón-β, por ejemplo, IFNβ1a e IFNβ1b; la copaxona, los corticosteroides, los inhibidores de la caspasa, por ejemplo, los inhibidores de la caspasa 1, los inhibidores de IL-1, los inhibidores de TNF y los anticuerpos contra los ligandos CD40 y CD80.

[0357] Las proteínas de unión de la presente también pueden combinarse con agentes tales como alemtuzumab, dronabinol, unimed, daclizumab, mitoxantrona, clorhidrato de xaliproden, fampridina, acetato de glatiramer, natalizumab, sinnabidol, a-inmunoquina NNSO3, ABR-215062, AnergiX.MS, antagonistas del receptor de quimioquina, BBR-2778, calagualina, CPI-1189, LEM (mitoxantrona encapsulada en liposomas), THC.CBD (agonista de canabinoides) MBP-8298, mesopram (inhibidor de PDE4), MNA-715, anticuerpo contra el receptor de anti-IL-6, neurovax, pirfenidone allotrap 1258 (RDP-1258), sTNF-R1, talampanel, teriflunomida, TGF-beta2, tiplimotida, antagonistas de VLA-4 (por ejemplo, TR-14035, VLA4 Ultrahaler, Antegran-ELAN/Biogen), antagonistas del interferón gamma, agonistas de IL-4.

[0358] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la angina con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: aspirina, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, succinato de metoprolol, atenolol, tartrato de metoprolol, besilato de amlodipina, clorhidrato de diltiazem, dinitrato de isosorbida, bisulfato de clopidogrel, nifedipina, atorvastatina cálcica, cloruro de potasio, furosemida, simvastatina, clorhidrato de verapamil, digoxina, clorhidrato de

propranolol, carvedilol, lisinopril, espironolactona, hidroclorotiazida, maleato de enalapril, nadolol, ramipril, enoxaparina sódica, heparina sódica, valsartán, clorhidrato de sotalol, fenofibrato, ezetimibe, bumetanida, losartán potásica, lisinopril/hidroclorotiazida, felodipina, captopril, fumarato de bisoprolol.

[0359] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la espondilitis anquilosante con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: ibuprofeno, diclofenac y misoprostol, naproxeno, meloxicam, indometacina, diclofenac, celecoxib, rofecoxib, sulfasalazina, metotrexato, azatioprina, minociclina, prednisona, etanercept, infliximab.

[0360] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para el asma con los cuales pueden combinarse las proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: albuterol, salmeterolfluticasona, montelukast sodio, propionato de futicasona, budesonida, prednisona, xinafoato de salmeterol, clorhidrato de levalbuterol, sulfato de albuterol/ipratropio, prednisolona fosfato sodio, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, bromuro de ipratropio, azitromicina, acetato de pirbuterol, prednisolona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sodio, claritromicina, zafirlukast, fumarato de formoterol, vacuna del virus de la influenza, metilprednisolona, amoxicilina trihidrato, funisolida, inyección por alergia, cromolin sodio, clorhidrato de fexofenadina, funisolida/mentol, amoxicilina/clavulanato, levofloxacina, dispositivo asistente de inhaladores, guaifenesina, dexametasona fosfato sodio, clorhidrato de moxifloxacina, doxiciclina hidrato, guaifenesina/d-metorfan, p-efedrina/cod/clorfenir, gatifloxacina, clorhidrato de cetirizina, furoato de mometasona, xinafoato de salmeterol, benzonatato, cefalexina, pe/hidrocodona/clorfenir, clorhidrato de cetirizina/pseudoefedrina, fenilefrina/cod/prometazina, codeína/prometazina, cefprozil,

dexametasona, guaifenesina/pseudoefedrina, clorfeniramina/hidrocodona, nedocromil sodio, sulfato de terbutalina, epinefrina, metilprednisolona, sulfato de metaproterenol.

[0361] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la COPD con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: sulfato de albuterol/ipratropio, bromuro de ipratropio, salmeterol/futicasona, albuterol, xinafoato de salmeterol, propionato de fluticasona, prednisona, teofilina anhidra, metilprednisolona succinato sodio, montelukast sodio, budesonida, fumarato de formoterol, triamcinolona acetonida, levofoxacina, guaifenesina, azitromicina, dipropionato de beclometasona, clorhidrato de levalbuterol, flunisolida, ceftriaxona sódica, amoxicilina trihidrato, gatifoxacina, zafirlukast, amoxicilina/clavulanato, flunisolida/mentol, clorfeniramina/hidrocodona, sulfato de metaproterenol, metilprednisolona, furoato de mometasona, p-efedrina/cod/clorfenir, acetato de pirbuterol, p-efedrina/loratadina, sulfato de terbutalina, bromuro de tiotropio, (O,O)-formoterol, TgAAT, cilomilast, rofumilast.

[0362] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para el HCV con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los siguientes: interferón-α-2a, interferón-α-2b, interferón-α con1, interferón-α-n1, interferón-α-2a tratado con PEG, interferón-α-2b tratado con PEG, ribavirina, peginterferon alfa-2b + ribavirina, ácido ursodesoxicólico, ácido glicirrícico, timalfasina, Maxamina, VX-497 y cualquier compuesto que se utilice para tratar HCV con intervención con los siguientes objetivos: polimerasa del HCV, proteasa del HCV, helicasa del HCV, e IRES del HCV (sitio de entrada interna del ribosoma).

[0363] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la fibrosis pulmonar idiopática con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los siguientes: prednisona, azatioprina, albuterol, colchicina,

albuterol sulfato, digoxina, gamma interferón, metilprednisolona sod succ, lorazepam, furosemide, lisinoprilo, nitroglicerina, espironolactona, ciclofosfamida, bromuro de ipratropio, actinomicina d, alteplase, propionato de fluticasona, levofloxacina, metaproterenol sulfato, sulfato de morfina, oxicodona HCl, cloruro de potasio, triancinolona acetonida, tacrolimus anhidro, calcio, interferón-α, metotrexato, micofenolato mofetilo, interferón-gamma-1β.

[0364] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para el infarto de miocardio con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: aspirina, nitroglicerina, tartrato de metoprolol, enoxaparina sódica, heparina sódica, bisulfato de clopidogrel, carvedilol, atenolol, sulfato de morfina, succinato de metoprolol, warfarina sódica, lisinopril, mononitrato de isosorbida, digoxina, furosemida, simvastatina, ranapril, tenecteplase, maleato de enalapril, torsemida, retavase, losartán potásica, clorhidrato de quinapril/mag carb, bumetanida, alteplase, enalaprilat, clorhidrato de amiodarona, clorhidrato de tirofiban m-hidrato, clorhidrato de diltiazem, captopril, irbesartán, valsartán, clorhidrato de propranolol, fosinopril sodio, clorhidrato de lidocaína, eptifibatida, cefazolina sódica, sulfato de atropina, ácido aminocaproico, espironolactona, interferón, clorhidrato de sotalol, cloruro de potasio, docusato sodio, clorhidrato de dobutamina, alprazolam, pravastatina sódica, atorvastatina cálcica, clorhidrato de midazolam, clorhidrato de meperidina, dinitrato de isosorbida, epinefrina, clorhidrato de dopamina, bivalirudina, rosuvastatina, ezetimibe/simvastatina, avasimibe, cariporida.

[0365] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la psoriasis con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: inhibidor de moléculas pequeñas de KDR, inhibidor de moléculas pequeñas de Tie-2, calcipotrieno, propionato de clobetasol, triamcinolona acetonida, propionato de

halobetasol, tazaroteno, metotrexato, fluocinonida, dipropionato de betametasona aumentada, fluocinolona acetonida, acitretina, champú de alquitrán, valerato de betametasona, furoato de mometasona, ketoconazol, pramoxina/fuocinolona, valerato de hidrocortisona, furandrenolida, urea, betametasona, propionato de clobetasol/emoll, propionato de fluticasona, azitromicina, hidrocortisona, fórmula humectante, ácido fólico, desonida, pimecrolimus, alquitrán de carbón, diacetato de diforasona, folato de etanercept, ácido láctico, metoxsalén, hc/bismuto subgal/znox/resor, acetato de metilprednisolona, prednisona, pantalla solar, halcinonida, ácido salicílico, antralina, pivalato de clocortolona, extracto de carbón, alquitrán de carbón/ácido salicílico, alquitrán de carbón/ácido salicílico/azufre, desoximetasona, diazepam, emoliente, fluocinonida/emoliente, aceite mineral/aceite de castor/na lact, aceite mineral/aceite de maní, petróleo/miristato de isopropilo, psoralén, ácido salicílico, jabón/tribromsalán, timerosal/ácido bórico, celecoxib, infiximab, ciclosporina, alefacept, efalizumab, tacrolimus, pimecrolimus, PUVA, UVB, sulfasalazina.

[0366] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la artritis psoriásica con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los siguientes: metotrexato, etanorcept, rofecoxib, celecoxib, ácido fólico, sulfasalazina, naproxeno, leflunomide, acetato de metilprednisolona, indometacina, sulfato de hidroxicloroquina, prednisona, sulindac, betametasona diprop aumentada, infliximab, metotrexato, folato, triancinolona acetonida, diclofenac, dimetilsulfóxido, piroxicam, diclofenac sodio, ketoprofeno, meloxicam, metilprednisolona, nabumetona, tolmetín sodio, calcipotrieno, ciclosporina, diclofenac sodio/misoprostol, fluocinonide, sulfato de glucosamina, tiomalato sodio con oro, hidrocodona bitartrato/apap, ibuprofeno, risedronato sodio, sulfadiazina, tioguanina, valdecoxib, alefacept y efalizumab e inhibidores de bcl-2.

[0367] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la restenosis con los cuales pueden combinarse las proteínas de la presente incluyen los siguientes: sirolimus, paclitaxel, everolimus, tacrolimus, Zotarolimus, acetaminofeno.

[0368] Los ejemplos no limitativos de agentes terapéuticos para la ciática con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los siguientes: hidrocodona bitartrato/apap, rofecoxib, ciclobenzaprina HCl, metilprednisolona, naproxeno, ibuprofeno, oxicodona HCl/acetaminofeno, celecoxib, valdecoxib, acetato de metilprednisolona, prednisona, fosfato de codeína/apap, tramadol HCl/acetaminofeno, metaxalona, meloxicam, metocarbamol, clorhidrato de lidocaína, diclofenac sodio, gabapentin, dexametasona, carisoprodol, ketorolac trometamina, indometacina, acetaminofeno, diazepam, nabumetona, oxicodona HCl, tizanidina HCl, diclofenac sodio/misoprostol, propoxifeno napsilato/apap, asa/oxicod/oxicodona ter, ibuprofeno/hidrocodona bit, tramadol HCl, etodolac, propoxifeno HCl, amitriptilina HCl, carisoprodol/codeína fos/asa, sulfato de morfina, multivitaminas, naproxeno sodio, citrato de orfenadrina, temazepam.

[0369] Los ejemplos de agentes terapéuticos para SLE (lupus) con los cuales pueden combinarse proteínas de unión de la presente incluyen los que siguen: NSAID, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; drogas anti-malaria, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetil, metotrexato; inhibidores de PDE4 o un inhibidor de la síntesis de purina, por ejemplo Cellcept. Las proteínas de unión de la presente también pueden combinarse con agentes tales como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran y agentes que interfieren con la síntesis, producción o acción de citoquinas

proinflamatorias tales como IL-1, por ejemplo, inhibidores de caspasa como inhibidores de la enzima convertidora de IL-1β e IL-1ra. Las proteínas de unión de la presente también pueden usarse con inhibidores de la señalización de las células T, por ejemplo, inhibidores de la tirosin quinasa, o moléculas dirigidas a la activación de las células T, por ejemplo, CTLA-4-IgG o anticuerpos de la familia anti-B7, anticuerpos de la familia anti-PD-1. Las proteínas de unión de la presente pueden combinarse con IL-11 o anticuerpos anti-citoquinas, por ejemplo, fonotolizumab (un anticuerpo anti-IFNg) o anticuerpos anti-receptores, por ejemplo, un anticuerpo anti-receptor de IL-6 y anticuerpos contra moléculas en la superficie de las células B. Los anticuerpos de la presente, o las porciones de unión al antígeno de éstos, también pueden usarse con LJP 394 (abetimus), agentes que agotan o inactivan las células B, por ejemplo, Rituximab (un anticuerpo anti-CD20), linfostat-B (un anticuerpo anti-BlyS), antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, Adalimumab (Publicación PCT Nº WO 97/29131; HUMIRA), CA2 (REMICADE), CDP 571, construcciones de TNFR-Ig (p75TNFRIgG (ENBREL) y p55TNFRIgG (Lenercept)), e inhibidores de bcl-2, ya que se ha demostrado que la sobreexpresión de bcl-2 en ratones transgénicos provoca un fenotipo similar al lupus (véase Marquina, Regina et al., Journal of Immunology (2004), 172(11), 7177-7185), por lo que se espera que su inhibición tenga efectos terapéuticos.

[0370] Las composiciones farmacéuticas de la presente pueden incluir una "cantidad eficaz para el uso terapéutico" o una "cantidad eficaz para el uso profiláctico" de una proteína de unión de la presente. Una "cantidad eficaz para el uso terapéutico" hace referencia a una cantidad eficaz, con las dosificaciones y por los períodos de tiempo necesarios para obtener el resultado terapéutico deseado. Aquellos versados en la técnica han de poder determinar la cantidad eficaz para el uso terapéutico de la

proteína de unión, la cual puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y peso del individuo, y la capacidad de la proteína de unión de generar la respuesta deseada en el individuo. Una cantidad eficaz para el uso terapéutico también es una con la que cualquier efecto tóxico perjudicial del anticuerpo la porción de anticuerpo será superado por los efectos terapéuticos beneficiosos. Una "cantidad eficaz para el uso profiláctico" hace referencia a una cantidad eficaz, con las dosificaciones y por los períodos de tiempo necesarios para obtener el resultado profiláctico deseado. Típicamente, debido a que se usa una dosis profiláctica en los sujetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad eficaz para el uso profiláctico será menor que la cantidad eficaz para el uso terapéutico.

[0371] Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proveer la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, puede administrarse un solo bolo, pueden administrarse varias dosis divididas en el tiempo la dosis puede reducirse o incrementarse proporcionalmente, según lo indican las exigencias de la situación terapéutica. Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y mayor uniformidad de dosificación. La forma de dosificación individual, como se la usa en la presente documentación, hace referencia a unidades físicamente discretas, apropiadas para dosificaciones individuales en los sujetos mamíferos a tratar; donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico que se requiera. La especificación para la forma de dosificación individual está dictada y depende directamente de (a) las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico profiláctico

particular que se desea obtener, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de las composiciones de un compuesto activo tal para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

[0372] Un ejemplo de rango no limitativo de una cantidad eficaz para el uso terapéutico profiláctico de una proteína de unión de la presente comprende 0,1-20 mg/kg, por ejemplo, 1-10 mg/kg. Se debe tener en cuenta que los valores de la dosificación pueden variar con el tipo y la severidad de la condición a aliviar. También ha de comprenderse que, para un sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el correr del tiempo, de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los rangos de dosificación que se indican en la presente solamente se presentan a modo de ejemplo y no tienen la intención de limitar el alcance o la práctica de la composición que se reivindica.

V. Diagnóstico

[0373] La exposición de la presente documentación también provee aplicaciones diagnósticas. Esto se explica con mayor detalle a continuación.

A. Método de Ensayo

[0374] La presente exposición también provee un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un analito (o fragmento del mismo) en una muestra de prueba usando al menos una DVD-Ig como se describe en la presente documentación. En el método se puede usar cualquier ensayo apropiado conocido en el arte. Entre los ejemplos se incluye a, pero no como limitación, inmunoensayo, tal como inmunoensayo en sandwich (por ejemplo, inmunoensayos en sandwich monoclonal, policlonal y/o con DVD-Ig o cualquier variación de los mismos (por ejemplo, monoclonal/DVD-Ig, DVD-Ig/policlonal, etc.), incluyendo la detección con

radioisótopos (radioinmunoensayo (RIA)) y detección enzimática (inmunoensayo enzimático (EIA) o ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) (por ejemplo, ensayos de Quantikine ELISA, O&D Systems, Minneapolis, MN))), inmunoensayo de inhibición competitiva (por ejemplo, directa y reversa), inmunoensayo de polarización fluorescente (FPIA), técnica de inmunoensayo multiplicado por enzima (EMIT), transferencia de energía de resonancia bioluminiscente (BRET), y ensayo quimioluminiscente homogéneo, etc. En un inmunoensayo basado en SELDI, se adhiere un reactivo de captura que une específicamente un analito (o un fragmento del mismo) de interés a la superficie de una sonda para espectrometría de masa, tal como un arreglo en chip de proteína preactivada. El analito (o fragmento del mismo) se captura entonces específicamente sobre el biochip, y se detecta el analito capturado (o fragmento del mismo) mediante espectrometría de masa. Como alternativa, el analito (o fragmento del mismo) se puede eluir desde el reactivo de captura y detectarse mediante MALDI tradicional (desorción/ ionización láser asistida por matriz) o mediante SELDI. Un inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente, en particular uno que emplea el analizador automático ARCHITECT® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), es un ejemplo de un inmunoensayo preferido.

[0375] En la práctica de la presente exposición se usan métodos bien conocidos en el arte para colectar, manipular y procesar orina, sangre, suero y plasma y otros fluidos corporales, como por ejemplo, cuando se emplea una DVD-Ig como se describe en la presente documentación como reactivo de inmunodiagnóstico y/o en un conjunto de componentes para inmunoensayo de analito. La muestra de prueba puede comprender otros grupos además del analito de interés, tales como anticuerpos, antígenos, haptenos, hormonas, drogas, enzimas, receptores, proteínas, péptidos, polipéptidos, oligonucleótidos y/o polinucleótidos. Por ejemplo, la muestra puede ser

una muestra de sangre completa obtenida de un sujeto. Puede ser necesario deseable que una muestra de prueba, en particular la sangre completa, se trate antes del inmunoensayo como se describe en la presente documentación, por ejemplo, con un reactivo de pretratamiento. Incluso en los casos en lo que no es necesario un pretratamiento (por ejemplo, en la mayoría de las muestras de orina), opcionalmente se puede hacer un pretratamiento (por ejemplo, como parte de un régimen en una plataforma comercial).

[0376] El reactivo de pretratamiento puede ser cualquier reactivo apropiado para usar con el inmunoensayo y los conjuntos de componentes de la presente. El pretratamiento comprende opcionalmente: (a) uno más solventes (por ejemplo, metanol y etilenglicol) y opcionalmente, sal, (b) uno más solventes y sal, y opcionalmente, detergente, (c) detergente, o (d) detergente y sal. Los reactivos de pretratamiento son conocidos en el arte, y dicho pretratamiento se puede emplear, por ejemplo, como se usa para los ensayos en analizadores Abbott TDx, AxSYM®, y ARCHITECT® (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), como se describe en la literatura (véase, por ejemplo, Yatscoff et al., Abbott TDx, Clin. Chem. 36: 1969-1973 (1990), y Wallemacq et al., Clin. Chem. 45: 432-435 (1999)), y/o como los comercialmente disponibles. Además, el pretratamiento se puede hacer como se describe en la Patente de los EE.UU. No. 5.135.875, la Pub. de Pat. Europea No. EU0471, la Patente de los EE.UU. 6,660,843, y la Solicitud de Patente de los EE.UU. No. 2008/0020401. El reactivo de pretratamiento puede ser un reactivo heterogéneo un agente homogéneo.

[0377] Con el uso de un reactivo de pretratamiento heterogéneo, el reactivo de pretratamiento precipita la proteína de unión al analito (por ejemplo, la proteína que puede unir a un analito a un fragmento del mismo) presente en la muestra. Dicho paso

de pretratamiento comprende eliminar cualquier proteína de unión al analito mediante la separación de la proteína de unión al analito precipitada del sobrenadante de la mezcla que se forma mediante el agregado del agente de pretratamiento a la muestra. De dicho modo, en el ensayo se usa el sobrenadante de la mezcla carente de cualquier proteína de unión, procediendo directamente al paso de captura con anticuerpo.

[0378] Con el uso de un reactivo de pretratamiento homogéneo no existe dicho paso de separación. Se ponen en contacto la mezcla entera de muestra de prueba y reactivo de pretratamiento con un miembro marcado de unión específica para el analito (o fragmento de la misma), tal como un anticuerpo anti-analito (o fragmento antigénicamente reactivo del mismo) marcado. El reactivo de pretratamiento que se emplea para dicho ensayo típicamente se diluye en la mezcla con muestra de prueba pretratada, ya sea antes o durante la captura mediante el primer miembro de unión específica. A pesar de dicha dilución, aun hay presente (o permanece) una cierta cantidad del reactivo de pretratamiento en la mezcla de muestra de prueba durante la captura. En una forma de realización, el miembro de unión específica marcada puede ser una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma).

[0379] En un formato heterogéneo, luego de que se obtiene la muestra de prueba de un sujeto, se prepara una primera mezcla. La mezcla contiene la muestra de prueba que se está evaluando para la presencia de un analito (o fragmento del mismo) y un primer miembro de unión específica, en donde el primer miembro de unión específica y cualquier analito contenido en la muestra de prueba forman un complejo de primer miembro de unión específica y analito. Preferentemente, el primer miembro de unión específica es un anticuerpo anti-analito fragmento del mismo. El

primer miembro de unión específica puede ser una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) como se describe en la presente documentación. El orden en que se agregan la muestra de prueba y el primer miembro de unión específica, para formar la mezcla, no es crítico. Preferentemente, el primer miembro de unión específica se inmoviliza sobre una fase sólida. La fase sólida que se usa en el inmunoensayo (para el primer miembro de unión específica y, opcionalmente, el segundo miembro de unión específica) puede ser cualquier fase sólida conocida en el arte, tal como, pero no como limitación, una partícula magnética, una esfera, un tubo de ensayo, una placa de microtitulación, una cubeta, una membrana, una molécula de andamiaje, una película, un papel de filtro, un disco y un chip.

[0380] Luego de que se forma la mezcla que contiene el complejo de primer miembro de unión específica y analito, se elimina cualquier analito sin unir del complejo usando cualquier técnica conocida en el arte. Por ejemplo, el analito sin unir se puede eliminar mediante lavado. Deseablemente, sin embargo, el primer miembro de unión específica está presente en exceso sobre cualquier analito presente en la muestra de prueba, de tal forma que todo el analito presente en la muestra de prueba se une al primer miembro de unión específica.

[0381] Luego de eliminar cualquier analito sin unir, se agrega un segundo miembro de unión específica a la mezcla para formar un complejo de primer miembro de unión específica-analito-segundo miembro de unión específica. El segundo miembro de unión específica preferentemente es un anticuerpo anti-analito que se une a un epitope sobre el analito que difiere del epitope del analito que está unido al primer miembro de unión específica. Más aun, también preferentemente, el segundo miembro de unión específica se marca con, o contiene, una marca detectable como se describe

previamente. El segundo miembro de unión específica puede ser una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) como se describe en la presente documentación.

[0382] Se puede usar cualquier marca detectable apropiada conocida en el arte. Por ejemplo, la marca detectable puede ser una marca radiactiva (tal como 3H, 125I, 35S, 14C, 32P, y 33P), una marca enzimática (tal como peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, glucosa 6-fosfato dehidrogenasa, y similares), una marca quimioluminiscente (tal como ésteres de acridina, tioésteres, o sulfonamidas; luminol, isoluminol, ésteres de fenantridino, y similares), una marca fluorescente (tal como fluoresceína (por ejemplo, 5-fluoresceínaa, 6-carboxifluoresceína, 3'6-carboxifluoresceína, 5(6)-carboxifluoresceína, 6-hexaclorofluoresceína, 6-tetraclorofluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, y similares)), rhodamina, ficobiliproteínas, O-ficoeritrina, quantum dots (por ejemplo, seleniuro de cadmio enchapado con sulfuro de zinc), una marca termométrica, o una marca de immunoreacción en cadena de polimerasa. La introducción a marcas, procedimientos de marcaje y detección de marcas se encuentra en Polak y Van Noorden, Introduction to Immunocytochemistry, 2da ed., Springer Verlag, N.Y. (1997), y en Haugland, Handbook of Fluorescent Probes y Research Chemicals (1996), que es una combinación de manual y catálogo publicado por Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon. Se puede usar una marca fluorescente en FPIA (véanse, por ejemplo, las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.593.896, 5.573.904, 5.496.925, 5.359.093, y 5.352.803). Se puede usar un compuesto de acridinio como marca detectable en un ensayo quimioluminiscente homogéneo heterogéneo (véase, por ejemplo, Adamczyk et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16: 1324-1328 (2006); Adamczyk et al., Bioorg. Med.

Chem. Lett. 4: 2313-2317 (2004); Adamczyk et al., Biorg. Med. Chem. Lett. 14: 3917-3921 (2004); y Adamczyk et al., Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003)).

[0383] Un compuesto de acridinio preferido es una acridinio-9-carboxamida. Los métodos para preparar acridinio 9-carboxamidas se describen en Mattingly, J. Biolumin. Chemilumin. 6: 107-114 (1991); Adamczyk et al., J. Org. Chem. 63: 5636-5639 (1998); Adamczyk et al., Tetrahedron 55: 10899-10914 (1999); Adamczyk et al., Org. Lett. 1: 779-781 (1999); Adamczyk et al., Bioconjugate Chem. 11: 714-724 (2000); Mattingly et al., In Luminescence Biotechnology: Instruments y Applications; Dyke, K. V. Ed.; CRC Press: Boca Raton, pp. 77–105 (2002); Adamczyk et al., Org. Lett. 5: 3779-3782 (2003); y en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.468.646, 5.543.524 y 5.783.699. Otro compuesto de acridinio preferido es un éster de acridinio-9-carboxilato de arilo. Un ejemplo de un éster de acridinio-9-carboxilato de arilo es el fluorosulfonato de 10-metil-9-(fenoxicarbonil)acridinio (disponible de Cayman Chemical, Ann Arbor, MI). Los métodos para preparar ésteres de acridinio-9-carboxilato de arilo se describen en McCapra et al., Photochem. Photobiol. 4: 1111-21 (1965); Razavi et al., Luminescence 15: 245-249 (2000); Razavi et al., Luminescence 15: 239-244 (2000); y en la Patente de los EE.UU. No. 5.241.070). Otros detalles con respecto al éster de acridinio-9-carboxilato de arilo y su uso se establecen en la publicación de Patente de los EE.UU. N°: 2008-0248493.

[0384] Los ensayos quimioluminiscentes (por ejemplo, usando acridinio como se describe previamente u otros agentes quimioluminiscentes) se pueden llevar a cabo de acuerdo con los métodos que se describen en Adamczyk et al., Anal. Chim. Acta 579(1): 61-67 (2006). Mientras que se puede usar cualquier formato de ensayo apropiado, un quimioluminómetro de microplacas (Mithras LB-940, Berthold

Technologies U.S.A., LLC, Oak Ridge, TN) permite el ensayo de múltiples muestras de volúmenes pequeños rápidamente.

[0385] El orden en que se agregan la muestra de prueba y lo(s) miembro(s) de unión específica para formar la mezcla para el ensayo quimiluminiscente no es crítico. Si el primer miembro de unión específica está marcado en forma detectable con un agente quimiluminiscente tal como un compuesto de acridinio, se forman complejos detectablemente marcados del primer miembro de unión específica y analito. Como alternativa, si se usa un segundo miembro de unión específica y el segundo miembro de unión específica está detectablemente marcado con un agente quimiluminiscente tal como un compuesto de acridinio, se forman complejos detectablemente marcados del primer miembro de unión específica-analito-segundo miembro de unión específica. Se puede eliminar cualquier miembro de unión específica no unido, esté marcado no, a partir de la mezcla usando cualquier técnica conocida en el arte, tal como un lavado.

[0386] Se puede generar peróxido de hidrógeno in situ en la mezcla o se puede proveer o proporcionar a la mezcla (por ejemplo, en donde la fuente de peróxido de hidrógeno es uno más amortiguadores u otras soluciones que se sabe que contienen peróxido de hidrógeno) antes, simultáneamente con, o luego del agregado de uno de los antes descritos compuestos de acridinio. El peróxido de hidrogeno se puede generar in situ de varias maneras tales como será evidente para un versado en la técnica.

[0387] Junto con el simultáneo subsiguiente agregado de al menos una solución básica a la muestra, se genera una señal detectable, como por ejemplo, una señal quimioluminiscente, lo que es indicativo de la presencia de analito. La solución básica contiene al menos una base y tiene un pH mayor o igual que 10, preferentemente, mayor o igual que 12. Entre los ejemplos de soluciones básicas se

incluye a, pero no como limitación, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de amonio, hidróxido de magnesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, hidróxido de calcio, carbonato de calcio, y bicarbonato de calcio. La cantidad de solución básica que se agrega a la muestra depende de la concentración de la solución básica. En base a la concentración de la solución básica que se usa, un versado en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad de solución básica a agregar a la muestra.

[0388] La señal quimioluminiscente que se genera se puede detectar usando técnicas de rutina conocidas por los expertos en la materia. En base a la intensidad de la señal que se genera, se puede cuantificar la cantidad de analito en la muestra. Específicamente, la cantidad de analito en la muestra es proporcional a la intensidad de la señal que se genera. La cantidad de analito presente se puede cuantificar mediante la comparación de la cantidad de luz que se genera con una curva estándar para el analito mediante comparación con un estándar de referencia. La curva estándar se puede generar usando diluciones seriadas o soluciones de concentración conocida de analito mediante espectroscopia de masa, métodos gravimétricos, y otras técnicas conocidas en el arte. Mientras que lo anterior se describe con énfasis en el uso de un compuesto de acridinio como agente quimiluminiscente, cualquier versado en la técnica puede adaptar fácilmente esta descripción para usar con otros agentes quimioluminiscentes.

[0389] Por lo general los inmunoensayos analíticos se pueden llevar a cabo usando cualquier formato conocido en el arte, tal como, pero no como limitación, un formato en sándwich. Específicamente, en un formato de inmunoensayo, se emplean al menos dos anticuerpos para separar y cuantificar analito, tal como analito humano, o fragmento del mismo en una muestra. Más específicamente, los al menos dos

anticuerpos se unen a diferentes epitopes sobre el analito (o fragmento del mismo) formando un complejo inmune, que se denomina como “sandwich”. Por lo general, en los inmunoensayos se pueden usar uno más anticuerpos para capturar el analito (o fragmento del mismo) en la muestra de prueba (estos anticuerpos se denominan con frecuencia como un anticuerpo de “captura” o anticuerpos de “captura”) y se pueden usar uno más anticuerpos para unir una marca detectable (o sea, cuantificable) al sandwich (estos anticuerpos se denominan frecuentemente como “anticuerpo de detección,” “anticuerpos de detección,” “conjugado,” o “conjugados”). Por consiguiente, en el contexto de un inmunoensayo en formato de sandwich, se puede usar una proteína de unión o DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) como se describe en la presente documentación como agente de captura, anticuerpo de detección, o ambos. Por ejemplo, se puede usar una proteína de unión o DVD-Ig que tiene un dominio que puede unir un primer epitope sobre un analito (o fragmento del mismo) como agente de captura y/otra proteína de unión o DVD-Ig que tiene un dominio que puede unir un segundo epitope sobre un analito (o fragmento del mismo) como agente de detección. Con respecto a esto, se puede usar una proteína de unión o DVD-Ig que tiene un primer dominio que puede unir un primer epitope sobre un analito (o fragmento del mismo) y un segundo domino que puede unir un segundo epitope sobre un analito (o fragmento del mismo) como agente de captura y/o como agente de detección. Como alternativa, se puede usar una proteína de unión o DVD-Ig que tiene un primer dominio que puede unir un epitope sobre un primer analito (o fragmento del mismo) y un segundo domino que puede unir un epitope sobre un segundo analito (o fragmento del mismo) como agente de captura y/o como agente de detección para detectar, y opcionalmente cuantificar, dos o más analitos. En el caso en que un analito pueda estar presente en la muestra en más de

una forma, tal como una forma monomérica y una forma dimérica/multimérica, que puede ser homomérica o heteromérica, se puede usar una proteína de unión o DVD-Ig que tiene un dominio que puede unir un epitope que solo está expuesto sobre la forma monomérica y otra proteína de unión o DVD-Ig que tiene un dominio que puede unir un epitope sobre una parte diferente de una forma dimérica/multimérica, como agente de captura y/o agente de detección, permitiendo por lo tanto la detección y la cuantificación opcional de diferentes formas de un analito dado. Más aun, el empleo de proteína de unión o DVD-Ig con afinidades diferenciales dentro de una sola proteína de unión o DVD-Ig y/o entre diferentes proteínas de unión o DVD-Ig puede proveer una ventaja de avidez. En el contexto de los inmunoensayos como se describen en la presente documentación, por lo general puede ser útil o deseable incorporar uno más conectores dentro de una estructura de una proteína de unión o DVD-Ig. Cuando está presente, óptimamente el conector debe ser de longitud y flexibilidad estructural suficiente para permitir la unión de un epitope mediante los dominios internos así como también la unión de otro epitope mediante los dominios externos. Con respecto a esto, si una proteína de unión o DVD-Ig puede unir dos analitos diferentes y un analito es más grande que el otro, deseablemente el analito más grande se une mediante los dominios externos.

[0390] Hablando en forma general, una muestra que se está ensayando para (por ejemplo, por ser sospechosa de contener) la presencia de un analito (o fragmento del mismo) se puede poner en contacto con al menos un agente (o agentes) de captura y al menos un agente de detección (que puede ser un segundo agente de detección o un tercer agente de detección o incluso un agente numerado sucesivamente, por ejemplo, como en el caso en que el agente de captura y/o detección comprenda agentes múltiples) ya sea en forma simultánea o en forma

secuencial y en cualquier orden. Por ejemplo, la muestra de prueba se puede poner en contacto primero con al menos un agente de captura y luego (en forma secuencial) con al menos un agente de detección. Como alternativa, la muestra de prueba se puede poner en contacto primero con al menos un agente de detección y luego (en forma secuencial) con al menos un agente de captura. En aun otra alternativa, la muestra de prueba se puede poner en contacto en forma simultánea con un agente de captura y un agente de detección.

[0391] En el formato de ensayo en sandwich, una muestra que se sospecha que contiene analito (o fragmento del mismo) primero se pone en contacto con al menos un primer agente de captura bajo condiciones que permiten la formación de un complejo de primer agente /analito. Si se usan más de un agente de captura, se forma un primer complejo de agente de captura/analito que comprende dos o más agentes de captura. En un ensayo en sandwich, los agentes, o sea, preferentemente, el al menos un agente de captura, se usan en cantidades en exceso molar sobre la cantidad máxima de analito (o fragmento del mismo) esperada en la muestra de prueba. Por ejemplo, se puede usar entre alrededor de 5 µg y alrededor de 1 mg de agente por ml de amortiguador (por ejemplo, amortiguador de recubrimiento de micropartículas).

[0392] Los inmunoensayos de inhibición competitiva, los que se emplean con frecuencia para medir analitos pequeños debido a que se requiere la unión mediante solo un anticuerpo (es decir, una proteína de unión y/o una DVD-Ig en el contexto de la presente divulgación), comprenden formatos secuenciales o clásicos. En un inmunoensayo de inhibición competitiva secuencial se recubre un pocillo de una placa de microtitulación u otro soporte sólido con un agente de captura hacia un analito de interés. Cuando se agrega la muestra que contiene el analito de interés al pocillo, el

analito de interés se une al agente de captura. Luego de lavar, se agrega una cantidad conocida de analito marcado capaz de unirse al anticuerpo de captura (por ejemplo, con biotina o peroxidasa de rábano (HRP)) al pocillo. Se necesita un sustrato para la marca enzimática para poder generar una señal. Un ejemplo de un sustrato apropiado para HRP es la 3,3',5,5'-tetrametilbencidina (TMB). Luego de lavar, se mide la señal generada por el analito marcado y la misma es inversamente proporcional a la cantidad de analito en la muestra. En un inmunoensayo de inhibición competitiva clásico typically an antibody (es decir, una proteína de unión y/o una DVD-Ig en el contexto de la presente divulgación), se recubre un soporte sólido con un anticuerpo hacia un analito de interés (por ejemplo, un pocillo de una placa de microtitulación). Sin embargo, a diferencia del inmunoensayo de inhibición competitiva secuencial, se agregan la muestra y el analito marcado al pocillo en el mismo momento. Cualquier analito que haya en la muestra compite con el analito marcado por la unión con el agente de captura. Luego de lavar, se mide la señal generada por el analito marcado y la misma es inversamente proporcional a la cantidad de analito en la muestra. Por supuesto, existen muchas variaciones de estos formatos - por ejemplo, en el caso en que tiene lugar la unión al sustrato sólido, ya sea si el formato es de un paso, de dos pasos, de dos pasos demorados y semejantes - y los mismos serán reconocidos por un especialista en el arte.

[0393] Opcionalmente, antes de poner en contacto la muestra de prueba con el al menos un anticuerpo de captura (por ejemplo, el primer agente de captura), se puede unir el al menos un agente de captura a un soporte sólido, que facilita la separación del primer complejo de agente /analito (o fragmento del mismo) de la muestra de prueba. El sustrato al que se une el agente de captura puede ser cualquier

soporte sólido apropiado fase sólida que facilite la separación del complejo de agente de captura-analito de la muestra.

[0394] Entre los ejemplos se incluye a un pocillo de una placa, tal como una placa de microtitulación, un tubo de ensayo, un gel poroso (por ejemplo, gel de sílice, agarosa, dextrano, o gelatina), una película polimérica (por ejemplo, poliacrilamida), esferas (por ejemplo, esferas de poliestireno esferas magnéticas), una tira de filtro/membrana (por ejemplo, nitrocelulosa o nylon), micropartículas (por ejemplo, partículas de látex, micropartículas magnetizables (por ejemplo, micropartículas que tienen núcleos de óxido férrico u óxido de cromo y recubrimientos homo heteropoliméricos, y radios de aproximadamente entre 1 y 10 micrones). El sustrato puede comprender un material poroso apropiado con una afinidad de superficie apropiada para unir antígenos y porosidad suficiente para permitir el acceso por parte de los anticuerpos de detección. Por lo general se prefiere un material microporoso, a pesar de que se puede usar un material gelatinoso en un estado hidratado. Dichos sustratos porosos están preferentemente en la forma de hojas con un espesor de entre alrededor de 0,01 y alrededor de 0,5 mm, preferentemente de aproximadamente 0,1 mm. Mientras que el tamaño de poro puede variar un poco, el tamaño de poro preferentemente es de entre alrededor de 0,025 y alrededor de 15 micrones, más preferentemente entre alrededor de 0,15 y alrededor de 15 micrones. La superficie de dichos sustratos se puede recubrir pasivamente o activar mediante procesos químicos que causan una unión covalente del anticuerpo al sustrato. Por lo general se obtiene una unión irreversible, mediante adsorción a través de fuerzas hidrofóbicas, del antígeno del anticuerpo y el sustrato; como alternativa, se puede usar un agente de acoplamiento químico u otros medios para unir covalentemente el anticuerpo al sustrato, con la condición de que dicha unión no interfiera con la habilidad del

anticuerpo para unir al analito. Como alternativa, se puede unir el anticuerpo (es decir, una proteína de unión y/o una DVD-Ig en el contexto de la presente divulgación) con micropartículas, las cuales han sido previamente recubiertas con estreptavidina (por ejemplo, DYNAL® Magnetic Beads, Invitrogen, Carlsbad, CA) o biotina (por ejemplo, micropartículas recubiertas con estreptavidina usando Power-BindTM-SA-MP (Seradyn, Indianapolis, IN)) o anticuerpos monoclonales específicos anti-especie (es decir, proteínas de unión y/o DVD-Igs en el contexto de la presente divulgación). Si es necesario o deseable, se puede derivatizar el sustrato (por ejemplo, para la marca) para permitir su reactividad con diferentes grupos funcionales sobre el anticuerpo (es decir, una proteína de unión o una DVD-Ig en el contexto de la presente divulgación). Dicha derivatización requiere el uso de ciertos agentes de acoplamiento, entre los ejemplos de los cuales se incluye a, pero no como limitación, anhídrido maleico, N-hidroxisuccinimida, y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida. Si se desea, se puede adherir uno más de los reactivos de captura, tal como los anticuerpos (o fragmentos de los mismos) (es decir, una proteína de unión o una DVD-Ig en el contexto de la presente divulgación), cada uno de los cuales es especifico para el(los) analito(s), a fases sólidas en diferentes ubicaciones físicas o localizables (por ejemplo, tal como en una configuración en biochip (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 6.225.047; la Publicación PCT No. WO 99/51773; la Patente de los EE.UU. No. 6.329.209; la Publicación PCT No. WO 00/56934, y la Patente de los EE.UU. No. 5.242.828). Si el reactivo de captura se adhiere a una sonda para espectrometría de masa como soporte sólido, la cantidad de analito que se une a la sonda se puede detectar mediante espectrometría de masa de desorción e ionización láser. Como alternativa, se puede empaquetar una columna individual con diferentes esferas, que se derivatizan con uno más reactivos de captura, capturando de ese

modo el analito en un solo lugar (véase, tecnologías de derivatización de anticuerpos, en base a esferas, por ejemplo, la tecnología xMAP de Luminex (Austin, TX)).

[0395] Luego de que la muestra de prueba que se está ensayando para la presencia de analito (o fragmento del mismo) se puso en contacto con el al menos un agente de captura (por ejemplo, el primer agente de captura), se incuba la mezcla con el objetivo de permitir la formación de un complejo de primer agente (o agente de captura múltiple)-analito (o fragmento del mismo). La incubación se puede llevar a cabo a un pH de entre alrededor de 4,5 y alrededor de 10,0, a una temperatura de entre alrededor de 2°C y alrededor de 45°C, y durante un periodo de al menos entre alrededor de (1) minuto y alrededor de dieciocho (18) horas, preferentemente entre alrededor de 1 y alrededor de 24 minutos, más preferentemente entre alrededor de 4 y alrededor de 18 minutos. El inmunoensayo que se describe en la presente documentación se puede llevar a cabo en un paso (lo que significa que se agregan la muestra de prueba, al menos un agente de captura y al menos un agente de detección en forma secuencial o en forma simultánea a un recipiente de reacción) o en más de un paso, tal como dos pasos, tres pasos, etc.

[0396] Luego de la formación del complejo de (primero múltiple) agente de captura/analito (o fragmento del mismo), el complejo se pone entonces en contacto con al menos un agente de detección bajo condiciones que permiten la formación de un complejo de (primero múltiple) agente de captura/analito (o fragmento del mismo)/segundo agente de detección. Mientras que por claridad se le pone el título de "segundo" agente (por ejemplo, segundo agente de detección), de hecho, en el caso en el que se usan agentes múltiples para la captura y/o detección, el al menos un agente de detección puede ser el segundo, tercero, cuarto, etc. agente que se use en el inmunoensayo. Si el complejo de agente de captura/analito (o fragmento del mismo)

se pone en contacto con más de un agente de detección, entonces se forma un complejo de (primero múltiple) agente de captura/analito (o fragmento del mismo)/(múltiple) agente de detección. Como en el caso del agente de captura (por ejemplo, el primer agente de captura), cuando se pone en contacto el al menos un (por ejemplo, segundo y cualquier subsiguiente) agente de detección con el complejo de agente de captura/analito (o fragmento del mismo), se requiere un periodo de incubación bajo condiciones similares a las que se describieron previamente para la formación del complejo (primero múltiple) agente de captura/analito (o fragmento del mismo)/(segundo múltiple) agente de detección. Preferentemente, al menos un agente de detección contiene una marca detectable. La marca detectable se puede unir con el al menos un agente de detección (por ejemplo, el segundo anticuerpo de detección) antes de, en forma simultánea con, o luego de la formación del complejo de (primero múltiple) agente de captura/analito (o fragmento del mismo)/(segundo múltiple) agente de detección. Se puede usar cualquier marca detectable conocida en el arte (véase la discusión previa, incluyendo las referencias de Polak y Van Noorden (1997) y Haugland (1996)).

[0397] La marca detectable se puede unir a los agentes ya sea en forma directa o a través de un agente de acoplamiento. Un ejemplo de un agente de acoplamiento que se puede usar es el EDAC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida, clorhidrato), que está comercialmente disponible en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO. Se conocen en el arte otros agentes de acoplamiento que se puede usar. Los métodos para unir una marca detectable a un anticuerpo son conocidos en el arte. Además, se puede adquirir o sintetizar cualquier marca detectable que ya contenga grupos terminales que faciliten el acoplamiento de la marca detectable al agente, tal como CPSP-Acridinium Ester (o sea, 9-[N-tosil-N-(3-carboxipropil)]-10-(3-

sulfopropil)acridinio carboxamida) o SPSP-Acridinium Ester (o sea, N10-(3-sulfopropil)-N-(3-sulfopropil)-acridinio-9-carboxamida).

[0398] El complejo de (primero múltiple) agente de captura/analito/(segundo múltiple) agente de detección se puede, aunque no en forma obligatoria, separar del resto de la muestra de prueba antes de la cuantificación de la marca. Por ejemplo, si el al menos un agente de captura (por ejemplo, el primer agente de captura, tal como una proteína de unión y/o una DVD-Ig de acuerdo con la presente divulgación) se une a un soporte sólido, tal como un pocillo una esfera, se puede llevar a cabo la separación mediante la eliminación del fluido (de la muestra de prueba) que está en contacto con el soporte sólido. Como alternativa, si el al menos primer agente de captura se une a un soporte sólido, el mismo se puede poner en contacto en forma simultánea con la muestra que contiene analito y el al menos un segundo agente de detección para formar un complejo de primer (múltiple) agente /analito/segundo (múltiple) anticuerpo, seguido por la eliminación del fluido (muestra de prueba) que está en contacto con el soporte sólido. Si el al menos un primer agente de captura no está unido a un soporte sólido, entonces el complejo (primero múltiple) agente de captura/analito/(segundo múltiple) agente de detección no tiene que ser eliminado de la muestra de prueba para la cuantificación de la cantidad de marca.

[0399] Luego de la formación del complejo marcado de anticuerpo de captura/analito/agente de detección (por ejemplo, el complejo de primer anticuerpo de captura/analito/segundo agente de detección), se cuantifica la cantidad de marca en el complejo usando técnicas conocidas en el arte. Por ejemplo, si se usa una marca enzimática, se hace reaccionar el complejo marcado son un sustrato para la marca que da una reacción cuantificable tal como un desarrollo de color. Si la marca es una marca radiactiva, se cuantifica la marca usando medios apropiados, tal como un

contador de centelleo. Si la marca es una marca fluorescente, se cuantifica la marca mediante la estimulación de la marca con una luz de un color (que se conoce como la "longitud de onda de excitación") y detectandotro color (que se conoce como "longitud de onda de emisión") que es emitida por la marca en respuesta a la estimulación. Si la marca es una marca quimioluminiscente, se cuantifica la marca mediante la detección de la luz emitida ya sea en forma visual o mediante el uso de luminómetros, películas de rayos X, películas fotográficas de alta velocidad, cámara CCD, etc. Una vez que se ha cuantificado la cantidad de marca en el complejo, se determina la concentración de analito fragmento del mismo en la muestra de prueba mediante medios apropiados, tal como mediante el uso de una curva estándar que se ha generado usando concentraciones seriadas de analito fragmento del mismo de concentración conocida. Además de generar la curva estándar usando diluciones seriadas de analito fragmento del mismo, se la puede generar gravimétricamente, mediante espectroscopía de masa y mediante otras técnicas conocidas en el arte.

[0400] En un ensayo quimioluminiscente de micropartículas que emplea el analizador ARCHITECT®, el pH del diluyente del conjugado debe ser de aproximadamente 6,0 +/- 0,2, el amortiguador de recubrimiento de micropartículas se debe mantener a alrededor de temperatura ambiente (o sea, a entre alrededor de 17 y alrededor de 27 °C), el pH del amortiguador de recubrimiento de las micropartículas debe ser de aproximadamente 6,5 +/- 0,2, y el pH del diluyente de las micropartículas debe ser de aproximadamente 7,8 +/- 0,2. Los sólidos preferentemente son menos que alrededor de 0,2%, tal como menos que alrededor de 0,15%, menos que alrededor de 0,14%, menos que alrededor de 0,13%, menos que alrededor de 0,12%, o menos que alrededor de 0,11%, tal como aproximadamente 0,10%.

[0401] Los FPIAs se basan en los principios de los inmunoensayos de unión competitiva. Un compuesto marcado fluorescentemente, cuando se excita mediante una luz linealmente polarizada, emitirá fluorescencia con un grado de polarización inversamente proporcional a su tasa de rotación. Cuando se excita un complejo trazador fluorescentemente marcado-anticuerpo mediante una luz linealmente polarizada, la luz emitida permanece altamente polarizada debido a que el fluoróforo está restringido en su rotación entre el tiempo en que se absorbe la luz y el tiempo en que se emite la luz. Cuando se excita un compuesto trazador "libre" (o sea, un compuesto que no está unido a un anticuerpo) mediante luz linealmente polarizada, su rotación es mucho más rápida que el correspondiente conjugado de trazador-anticuerpo (o trazador-proteína de unión y/or trazador-DVD-Ig de acuerdo con la presente divulgación) que se produce en un inmunoensayo de unión competitiva. Los FPIAs son más ventajosos que los RIAs en vista de que no hay sustancias radiactivas que requieran una manipulación y una eliminación especial. Además, los FPIAs son ensayos homogéneos que se pueden llevar a cabo fácilmente y rápidamente.

[0402] En vista de lo anterior, se provee un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de analito (o fragmento del mismo) en una muestra de prueba. El método comprende ensayar la muestra de prueba para investigar un analito (o fragmento del mismo) mediante un ensayo (i) que emplea (i') al menos uno de un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo que puede unir a un analito, una variante de un anticuerpo que puede unir a un analito, un fragmento de una variante de un anticuerpo que puede unir a un analito, una proteína de unión divulgada en la presente y una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) que puede unir a un analito, y (ii') al menos una marca detectable y (ii) que comprende comparar una señal generada por la marca detectable

como indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración de un analito (o fragmento del mismo) en la muestra de prueba con una señal generada como indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración de analito (o fragmento del mismo) en un control o calibrador. Opcionalmente el calibrador es parte de una serie de calibradores, en donde cada uno de los calibradores difiere de los otros calibradores en su concentración de analito.

[0403] El método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un primer miembro de unión específica al analito (o fragmento del mismo) que comprende un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo que puede unir a un analito, una variante de un anticuerpo que puede unir a un analito, un fragmento de una variante de un anticuerpo que puede unir a un analito, una proteína de unión divulgada en la presente o una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) que puede unir a un analito de manera de formar un complejo de primer miembro de unión específica/analito (o fragmento del mismo), (ii) poner en contacto el complejo de primer miembro de unión específica/analito (o fragmento del mismo) con al menos un segundo miembro de unión específica al analito (o fragmento del mismo) que comprende un anticuerpo detectablemente marcado anti-analito, un fragmento de un anticuerpo detectablemente marcado anti-analito que puede unir a un analito, un variante de un anticuerpo detectablemente marcado anti-analito que puede unir a un analito, un fragmento de una variante de un anticuerpo detectablemente marcado anti-analito que puede unir a un analito, una proteína de unión con una detectablemente marcada divulgada en la presente que se pueda unir al analito o una DVD-Ig detectablemente marcada (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) de manera de formar un complejo de primer miembro de unión específica/analito (o fragmento del

mismo)/segundo miembro de unión específica, y (iii) determinar la presencia, cantidad o concentración de analito en la muestra de prueba mediante la detección o medida de la señal generada por la marca detectable en el complejo de primer miembro de unión específica/analito (o fragmento del mismo)/segundo miembro de unión específica que se formó en (ii). Se puede preferir un método en el cual al menos un primer miembro de unión específica al analito (o fragmento del mismo) y/o al menos un segundo miembro de unión específica al analito (o fragmento del mismo) es una proteína de unión divulgada en la presente o una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) como se describe en la presente documentación.

[0404] Como alternativa, el método puede comprender poner en contacto la muestra de prueba con al menos un primer miembro de unión específica al analito (o fragmento del mismo) que comprende un anticuerpo, un fragmento de un anticuerpo que puede unir a un analito, una variante de un anticuerpo que puede unir a un analito, un fragmento de una variante de un anticuerpo que puede unir a un analito, una proteína de unión divulgada en la presente, y una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) y en forma simultánea o en forma secuencial, en cualquier orden, poner en contacto la muestra de prueba con al menos un segundo miembro de unión específica, que puede competir con el analito (o fragmento del mismo) por la unión con el al menos un primer miembro de unión específica, en donde el miembro de unión es un analito detectablemente marcado, un fragmento detectablemente marcado de un analito que se puede unir al primer miembro de unión específica, una variante detectablemente marcada de analito que se puede unir al primer miembro de unión específica, o un fragmento detectablemente marcado de una variante de un analito que se puede unir al primer miembro de unión

específica. Cualquier analito (o fragmento del mismo) que esté presente en la muestra de prueba y el al menos un segundo miembro de unión específica compiten entre ellos para formar un complejo de primer miembro de unión específica/analito (o fragmento del mismo) y un complejo de primer miembro de unión específica/segundo miembro de unión específica, respectivamente. El método además comprende determinar la presencia, cantidad o concentración de analito en la muestra de prueba mediante la detección o medida de la señal generada por la marca detectable en el complejo de primer miembro de unión específica/segundo miembro de unión específica que se formó en (ii), en donde la señal generada por la marca detectable en el complejo de primer miembro de unión específica/segundo miembro de unión específica es inversamente proporcional a la cantidad o concentración de analito en la muestra de prueba.

[0405] Los métodos anteriores además pueden comprender diagnosticar, pronosticar, o evaluar la eficacia de un tratamiento terapéutico/profiláctico de un paciente del cual se obtuvo la muestra de prueba. Si el método además comprende evaluar la eficacia de un tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente del que se obtuvo la muestra de prueba, el métodopcionalmente comprende además modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según la necesidad para mejorar la eficacia. El método se puede adaptar para usar en un sistema automatizado en un sistema semiautomatizado.

[0406] Más específicamente, se provee un método para determinar la presencia, cantidad o concentración de antígeno (o un fragmento del mismo) en una muestra de prueba. El método comprende ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) mediante un inmunoensayo. El inmunoensayo (i) emplea al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable y (ii)

comprende comparar una señal que se genera mediante la marca detectable como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba con una señal que se genera como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en un control o un calibrador. El calibrador opcionalmente es parte de una serie de calibradores en la cual cada uno de los calibradores difiere de los otros calibradores de la serie en la concentración del antígeno (o un fragmento del mismo). Una de las al menos una proteína de unión (i') comprende una cadena polipeptídica que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena pesada, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir un par de antígenos. El método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), (ii) poner en contacto el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) con al menos un agente de detección, que comprende una marca detectable y se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) que no está unido al agente de captura, para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección, y (iii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento

del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura y/o al menos un agente de detección es la al menos una proteína de unión. Como alternativa, el método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), y simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, poner en contacto la muestra de prueba con antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), que puede competir con cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba por la unión con el al menos un agente de captura, en donde cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) que esté presente en la muestra de prueba y el antígeno marcado en forma detectable compiten entre ellos para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) y un complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), respectivamente, y (ii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura es la al menos una proteína de unión y en donde la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) es inversamente proporcional a la cantidad o concentración de antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba. La muestra de prueba puede ser de un paciente, en cuyo caso el método además puede comprender diagnosticar,

pronosticar o evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente. Si el método además comprende evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente, el método opcionalmente además comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según sea necesario para mejorar la eficacia. El método se puede adaptar para usar en un sistema automatizado o en un sistema semiautomatizado.

[0407] Se provee otro método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un antígeno (o un fragmento del mismo) en una muestra de prueba. El método comprende ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) mediante un inmunoensayo. El inmunoensayo (i) emplea al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable y (ii) comprende comparar una señal que se genera mediante la marca detectable como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba con una señal que se genera como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en un control o un calibrador. El calibrador opcionalmente es parte de una serie de calibradores en la cual cada uno de los calibradores difiere de los otros calibradores de la serie en la concentración del antígeno (o un fragmento del mismo). Una de las al menos una proteína de unión (i') comprende una cadena polipeptídica que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena liviana, (X1)n es un adaptador que está

opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir un par de antígenos. El método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), (ii) poner en contacto el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) con al menos un agente de detección, que comprende una marca detectable y se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) que no está unido al agente de captura, para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección, y (iii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura y/o al menos un agente de detección es la al menos una proteína de unión. Como alternativa, el método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), y simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, poner en contacto la muestra de prueba con antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), que puede competir con cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba por la unión con el al menos un agente de captura, en donde cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) que esté presente en la muestra de prueba y el antígeno marcado en forma detectable compiten entre ellos para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) y un complejo

agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), respectivamente, y (ii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura es la al menos una proteína de unión y en donde la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) es inversamente proporcional a la cantidad o concentración de antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba. Si la muestra de prueba es de un paciente, el método además puede comprender diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente. Si el método además comprende evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente, el método opcionalmente además comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según sea necesario para mejorar la eficacia. El método se puede adaptar para usar en un sistema automatizado o en un sistema semiautomatizado.

[0408] Aun otro método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un antígeno (o un fragmento del mismo) en una muestra de prueba se provee. El método comprende ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) mediante un inmunoensayo. El inmunoensayo (i) emplea al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable y (ii) comprende comparar una señal que se genera mediante la marca detectable como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba con una señal que se genera como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un

fragmento del mismo) en un control o un calibrador. El calibrador opcionalmente es parte de una serie de calibradores en la cual cada uno de los calibradores difiere de los otros calibradores de la serie en la concentración del antígeno (o un fragmento del mismo). Una de las al menos una proteína de unión (i') comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena pesada, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y en donde la segunda cadena polipeptídica comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena liviana, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir un par de antígenos. El método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), (ii) poner en contacto el complejo agente

de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) con al menos un agente de detección, que comprende una marca detectable y se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) que no está unido al agente de captura, para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección, y (iii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura y/o al menos un agente de detección es la al menos una proteína de unión. Como alternativa, el método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), y simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, poner en contacto la muestra de prueba con antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), que puede competir con cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba por la unión con el al menos un agente de captura, en donde cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) que esté presente en la muestra de prueba y el antígeno marcado en forma detectable compiten entre ellos para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) y un complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), respectivamente, y (ii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura es la al menos una

proteína de unión y en donde la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) es inversamente proporcional a la cantidad o concentración de antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba. Si la muestra de prueba es de un paciente, el método además puede comprender diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente. Si el método además comprende evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente, el método opcionalmente además comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según sea necesario para mejorar la eficacia. El método se puede adaptar para usar en un sistema automatizado o en un sistema semiautomatizado.

[0409] Aun otro método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un antígeno (o un fragmento del mismo) en una muestra de prueba se provee. El método comprende ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) mediante un inmunoensayo. El inmunoensayo (i) emplea al menos una DVD-Ig que puede unir dos antígenos y al menos una marca detectable y (ii) comprende comparar una señal que se genera mediante la marca detectable como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba con una señal que se genera como una indicación directa o indirecta de la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en un control o un calibrador. El calibrador opcionalmente es parte de una serie de calibradores en la cual cada uno de los calibradores difiere de los otros calibradores de la serie en la concentración del antígeno (o un fragmento del mismo). Una de las al menos una DVD-Ig (i') comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde la primera y la tercera cadenas polipeptídicas

comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena pesada, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y en donde la segunda y la cuarta cadenas polipeptídicas comprenden un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena liviana, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir a dos antígenos (o fragmentos de los mismos). El método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), (ii) poner en contacto el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) con al menos un agente de detección, que comprende una marca detectable y se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) que no está unido al agente de captura, para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección, y (iii) determinar la presencia, cantidad o concentración

del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo)/agente de detección que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura y/o al menos un agente de detección que es al menos una DVD-Ig. Como alternativa, el método puede comprender (i) poner en contacto la muestra de prueba con al menos un agente de captura, que se une a un epitope sobre el antígeno (o un fragmento del mismo) de manera de formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo), y simultáneamente o secuencialmente, en cualquier orden, poner en contacto la muestra de prueba con antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), que puede competir con cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba por la unión con el al menos un agente de captura, en donde cualquier antígeno (o un fragmento del mismo) que esté presente en la muestra de prueba y el antígeno marcado en forma detectable compiten entre ellos para formar un complejo agente de captura/antígeno (o un fragmento del mismo) y un complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo), respectivamente, y (ii) determinar la presencia, cantidad o concentración del antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba en base a la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) que se formó en (ii), en donde al menos un agente de captura es la al menos una DVD-Ig y en donde la señal que se generó mediante la marca detectable en el complejo agente de captura/antígeno marcado en forma detectable (o un fragmento del mismo) es inversamente proporcional a la cantidad o concentración de antígeno (o un fragmento del mismo) en la muestra de prueba. Si la muestra de prueba es de un paciente, el método además puede

comprender diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente. Si el método además comprende evaluar la eficacia del tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente, el método opcionalmente además comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico del paciente según sea necesario para mejorar la eficacia. El método se puede adaptar para usar en un sistema automatizado o en un sistema semiautomatizado.

[0410] Con respecto a los métodos de ensayo (y al conjunto de componentes del mismo), puede ser posible emplear anticuerpos anti-analito comercialmente disponibles o métodos para la producción de anticuerpo anti-analito como se describen en la literatura. Las fuentes comerciales de distintos anticuerpos incluyen a, pero no como limitación, Santa Cruz Biotechnology Inc. (Santa Cruz, CA), GenWay Biotech, Inc. (San Diego, CA), y O&D Systems (RDS; Minneapolis, MN).

[0411] Por lo general, se puede emplear un nivel predeterminado como estándar de comparación contra el que se evalúan los resultados obtenidos en el ensayo de una muestra de prueba para analito fragmento del mismo, por ejemplo, para detectar una enfermedad o riesgo de enfermedad. Por lo general, al hacer dicha comparación, se obtiene el nivel predeterminado corriendo un ensayo en particular un número de veces suficiente y bajo condiciones apropiadas tales para poder hacer una conexión o asociación entre la presencia, cantidad o concentración de analito con una etapa particular o punto final de una enfermedad, desorden o condición o con indicios clínicos particulares. Típicamente, el nivel predeterminado se obtiene con ensayos de sujetos de referencia (o poblaciones de sujetos). El analito medido puede incluir fragmentos del mismo, productos de degradación del mismo, y/o productos de clivado enzimático del mismo.

[0412] En particular, con respecto a un nivel predeterminado como el que se emplea para monitorear el progreso de la enfermedad y/o del tratamiento, la cantidad o concentración de analito fragmento del mismo puede estar "inalterada," "favorable" (o "favorablemente alterada"), o "desfavorable" (o "desfavorablemente alterada"). "Elevada" o "incrementada" se refiere a una cantidad o una concentración en una muestra de prueba que es más alta que un nivel o rango típico normal (por ejemplo, nivel predeterminado), o es mayor que otro nivel o rango de referencia (por ejemplo, muestra anterior o de línea de base). El término "disminuida" o "reducida" se refiere a una cantidad o una concentración en una muestra de prueba que es menor que un nivel o rango típico normal (por ejemplo, nivel predeterminado), o es menor que otro nivel o rango de referencia (por ejemplo, muestra anterior o de línea de base). El término "alterada" se refiere a una cantidad o una concentración en una muestra que está alterada (incrementada o disminuida) a través de un nivel o rango típico normal (por ejemplo, nivel predeterminado), o a través de otro nivel o rango de referencia (por ejemplo, muestra anterior o de línea de base).

[0413] El nivel o rango típico normal para analito se define de acuerdo con la práctica estándar. Debido a que los niveles de analito en algunos casos serán muy bajos, un denominado nivel alterado alteración se puede considerar comocurrida cuando existe un cambio neto en comparación con el nivel o rango típico normal, o nivel o rango de referencia, que no se puede explicar por el error experimental o la variación de muestra. Por consiguiente, se comparará el nivel medido en una muestra particular con el nivel o rango de niveles determinados en muestras similares provenientes de un denominado sujeto normal. En este contexto, un "sujeto normal" es un individuo sin enfermedad detectable, por ejemplo, y un sujeto población "normal" (a veces denominado como "control") es uno(unos) que no exhibe(n) enfermedad

detectable, respectivamente, por ejemplo. Más aun, dado que el analito no se encuentra de rutina en un alto nivel en la mayoría de la población humana, un "sujeto normal" se puede considerar como un individuo sin cantidad o concentración de analito detectable sustancialmente incrementada o elevada, y un paciente o población "normal" (a veces denominada "control") es uno(s) que no exhibe(n) una cantidad o concentración de analito detectable sustancialmente incrementada o elevada. Un "sujeto aparentemente normal" es uno en el que no se ha evaluado no se está evaluando actualmente el analito. El nivel de un analito se dice que está "elevado" cuando el analito es normalmente indetectable (por ejemplo, el nivel normal es cero, o está dentro de un rango de entre alrededor de 25 y alrededor de 75 percentiles de poblaciones normales), pero se lo detecta en una muestra de prueba, así como también cuando el analito está presente en la muestra de prueba en un nivel más alto que el normal. Por consiguiente, entre otras cosas, la exposición provee un método para cribar un sujeto que tiene, o que está en riesgo de tener, una enfermedad, desorden, o condición particular. El método de ensayo también puede involucrar el ensayo de otros marcadores y similares.

[0414] Por consiguiente, los métodos que se describen en la presente documentación también se pueden usar para determinar si un sujeto tiene o no, o está en riesgo no de desarrollar una enfermedad, desorden o condición dada. Específicamente, dicho método puede comprender los pasos de:

(a) determinar la concentración o cantidad de analito (o fragmento del mismo) en una muestra de prueba de un sujeto (por ejemplo, usando los métodos que se describen en la presente documentación, o métodos conocidos en el arte); y

(b) comparar la concentración o cantidad de analito (o fragmento del mismo) que se determinó en el paso (a) con un nivel predeterminado, en donde, si la

concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a) es favorable con respecto a un nivel predeterminado, entonces se determina que el sujeto no tiene o no está en riego de tener una enfermedad, desorden o condición dada. Sin embargo, si la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a) no es favorable con respecto al nivel predeterminado, entonces se determina que el sujeto tiene o está en riesgo de tener una enfermedad, desorden o condición dada.

[0415] Además, en la presente documentación se provee un método para monitorear el progreso de una enfermedad en un sujeto. En forma óptima, el método comprende los pasos de:

(a) determinar la concentración o cantidad de analito en una muestra de prueba de un sujeto;

(b) determinar la concentración o cantidad de analito en una muestra de prueba posterior del sujeto; y

(c) comparar la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (b) con la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a), en donde si la concentración o cantidad que se determinó en el paso (b) está inalterada o no es favorable en comparación con la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad del sujeto ha continuado, progresado empeorado. Por comparación, si la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (b) es favorable en comparación con la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad del sujeto se ha discontinuado, ha retrocedido ha mejorado.

[0416] Opcionalmente, el método comprende además comparar la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (b), por ejemplo, con un nivel predeterminado. Además, opcionalmente el método comprende tratar al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas durante un periodo de tiempo si la comparación muestra que la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (b), por ejemplo, está desfavorablemente alterada con respecto al nivel predeterminado.

[0417] Más aun, los métodos se pueden usar para monitorear el tratamiento de un sujeto que recibe tratamiento con una o más composiciones farmacéuticas. Específicamente, dichos métodos involucran proveer una primera muestra de prueba de un sujeto antes que se administre al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas. Luego, se determina la concentración o cantidad de analito en una primera muestra de prueba de un sujeto (por ejemplo, usando los métodos que se describen en la presente documentación o que se conocen en el arte). Luego de que se determinó la concentración o cantidad de analito, se compara entonces opcionalmente la concentración o cantidad de analito con un nivel predeterminado. Si la concentración o cantidad de analito que se determinó en la primera muestra de prueba es inferior que el nivel predeterminado, entonces no se trata al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas. Sin embargo, si la concentración o cantidad de analito que se determinó en la primera muestra de prueba es mayor que el nivel predeterminado, entonces se trata al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas durante un periodo de tiempo. El periodo de tiempo durante el que se trata al sujeto con la una o más composiciones farmacéuticas puede ser determinado por un versado en el arte (por ejemplo, el periodo de tiempo puede ser de entre

alrededor de siete (7) días y alrededor de dos años, preferentemente entre alrededor de catorce (14) días y alrededor de un (1) año).

[0418] Durante el curso del tratamiento con la una o más composiciones farmacéuticas, se obtienen entonces segunda y subsiguientes muestras de prueba del sujeto. El número de muestras de prueba y el tiempo en el cual se obtienen dichas muestras de prueba del sujeto, no son críticos. Por ejemplo, se puede obtener una segunda muestra de prueba siete (7) días luego de que se administra por primera vez al sujeto la una o más composiciones farmacéuticas, se puede obtener una tercera muestra de prueba dos (2) semanas luego de que se administra por primera vez al sujeto la una o más composiciones farmacéuticas, se puede obtener una cuarta muestra de prueba tres (3) semanas luego de que se administra por primera vez al sujeto la una o más composiciones farmacéuticas, se puede obtener una quinta muestra de prueba cuatro (4) semanas luego de que se administra por primera vez al sujeto la una o más composiciones farmacéuticas, etc.

[0419] Luego de obtener cada segunda o subsiguiente muestra de prueba del sujeto, se determina la concentración o cantidad de analito en la segunda o subsiguiente muestra de prueba (por ejemplo, usando los métodos que se describen en la presente documentación o que se conocen en el arte). La concentración o cantidad de analito que se determina en cada una de las segunda o subsiguientes muestras de prueba se compara entonces con la concentración o cantidad de analito que se determinó en la primera muestra de prueba (por ejemplo, la muestra de prueba que opcionalmente se comparó originalmente con el nivel predeterminado). Si la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (c) es favorable en comparación con la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a), entonces

se determina que la enfermedad en el sujeto se ha discontinuado, ha retrocedido ha mejorado, y el sujeto debe continuar siendo administrado con la una o más composiciones farmacéuticas del paso (b). Sin embargo, si la concentración o cantidad que se determinó en el paso (c) está inalterada o no es favorable en comparación con la concentración o cantidad de analito que se determinó en el paso (a), entonces se determina que la enfermedad en el sujeto ha continuado, progresado empeorado, y se debe tratar al sujeto con una concentración más alta de la una o más composiciones farmacéuticas que se administraron al sujeto en el paso (b) o se debe tratar al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas que son diferentes de la una o más composiciones farmacéuticas que se administraron al sujeto en el paso (b). Específicamente, se puede tratar al sujeto con una o más composiciones farmacéuticas que son diferentes de la una o más composiciones farmacéuticas que el sujeto había recibido previamente para disminuir o aminorar en nivel de analito en dicho sujeto.

[0420] Por lo general, para los ensayos en los que se puede hacer una prueba repetida (por ejemplo, monitoreo del progreso de una enfermedad y/o de la respuesta al tratamiento), se obtiene una segunda o subsiguiente muestra de prueba en un periodo de tiempo luego de que se ha obtenido la primera muestra de prueba del sujeto. Específicamente, se puede obtener una segunda muestra de prueba del sujeto minutos, horas, días, semanas o años luego de que se obtuvo la primera muestra de prueba del sujeto. Por ejemplo, la segunda muestra de prueba se puede obtener del sujeto en un periodo de tiempo de aproximadamente 1 minuto, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45

minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 7 días, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, alrededor de 16 semanas, alrededor de 17 semanas, alrededor de 18 semanas, alrededor de 19 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 21 semanas, alrededor de 22 semanas, alrededor de 23 semanas, alrededor de 24 semanas, alrededor de 25 semanas, alrededor de 26 semanas, alrededor de 27 semanas, alrededor de 28 semanas, alrededor de 29 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 31 semanas, alrededor de 32 semanas, alrededor de 33 semanas, alrededor de 34 semanas, alrededor de 35 semanas, alrededor de 36 semanas, alrededor de 37 semanas, alrededor de 38 semanas, alrededor de 39 semanas, alrededor de 40 semanas, alrededor de 41 semanas, alrededor de 42 semanas, alrededor de 43 semanas, alrededor de 44 semanas, alrededor de 45 semanas, alrededor de 46 semanas, alrededor de 47 semanas, alrededor de 48 semanas, alrededor de 49 semanas, alrededor de 50

semanas, alrededor de 51 semanas , alrededor de 52 semanas, alrededor de 1,5 años, alrededor de 2 años, alrededor de 2,5 años, alrededor de 3,0 años, alrededor de 3,5 años, alrededor de 4,0 años, alrededor de 4,5 años, alrededor de 5,0 años, alrededor de 5,5, años, alrededor de 6,0 años, alrededor de 6,5 años, alrededor de 7,0 años, alrededor de 7,5 años, alrededor de 8,0 años, alrededor de 8,5 años, alrededor de 9,0 años, alrededor de 9,5 años o alrededor de 10,0 años luego de que se obtuvo la primera muestra de prueba del sujeto.

[0421] Cuando se usa para monitorear el progreso de una enfermedad, se puede usar el ensayo previo para monitorear el progreso de una enfermedad en sujetos que sufren de condiciones agudas. Las condiciones agudas, también conocidas como condiciones de cuidado crítico, se refieren a enfermedades agudas, que amenazan la vida u otras condiciones médicas críticas que involucran, por ejemplo, el sistema cardiovascular o el sistema secretorio. Típicamente, la condiciones de cuidado crítico se refieren a aquellas condiciones que requieren una intervención médica aguda en un ámbito hospitalario (incluyendo, pero no como limitación, la sala de emergencias, la unidad de cuidados intensivos, el centro de trauma, u otros ámbitos de cuidado emergentes) o la administración por parte de un paramédico u otro personal médico de campo. Para la condiciones de cuidado crítico, por lo general se hace el monitoreo repetitivo dentro de un marco de tiempo menor, o sea, minutos, horas o días (por ejemplo, alrededor de 1 minuto, alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 15 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de 60 minutos, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas,

alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días o alrededor de 7 días), y por lo general, de la misma manera, el ensayo inicial se hace dentro de un periodo de tiempo más corto, por ejemplo, alrededor de minutos, horas o días desde el inicio de la enfermedad o condición.

[0422] También se pueden usar los ensayos para monitorear el progreso de una enfermedad en sujetos que sufren de condiciones crónicas no agudas. Las condiciones de cuidado no crítico, no agudas, se refieren a condiciones distintas a las condiciones agudas, que amenazan la vida u otras condiciones médicas críticas que involucran, por ejemplo, el sistema cardiovascular y/o el sistema excretorio. Típicamente, las condiciones no agudas incluyen a aquellas de duración de largo término crónicas. Para las condiciones no agudas, por lo general el monitoreo repetitivo se hace con una marco de tiempo mayor, por ejemplo, horas, días, semanas, meses o años (por ejemplo, alrededor de 1 hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas,

alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 2 días, alrededor de 3 días, alrededor de 4 días, alrededor de 5 días, alrededor de 6 días, alrededor de 7 días, alrededor de 2 semanas, alrededor de 3 semanas, alrededor de 4 semanas, alrededor de 5 semanas, alrededor de 6 semanas, alrededor de 7 semanas, alrededor de 8 semanas, alrededor de 9 semanas, alrededor de 10 semanas, alrededor de 11 semanas, alrededor de 12 semanas, alrededor de 13 semanas, alrededor de 14 semanas, alrededor de 15 semanas, alrededor de 16 semanas, alrededor de 17 semanas, alrededor de 18 semanas, alrededor de 19 semanas, alrededor de 20 semanas, alrededor de 21 semanas, alrededor de 22 semanas, alrededor de 23 semanas, alrededor de 24 semanas, alrededor de 25 semanas, alrededor de 26 semanas, alrededor de 27 semanas, alrededor de 28 semanas, alrededor de 29 semanas, alrededor de 30 semanas, alrededor de 31 semanas, alrededor de 32 semanas, alrededor de 33 semanas, alrededor de 34 semanas, alrededor de 35 semanas, alrededor de 36 semanas, alrededor de 37 semanas, alrededor de 38 semanas, alrededor de 39 semanas, alrededor de 40 semanas, alrededor de 41 semanas, alrededor de 42 semanas, alrededor de 43 semanas, alrededor de 44 semanas, alrededor de 45 semanas, alrededor de 46 semanas, alrededor de 47 semanas, alrededor de 48 semanas, alrededor de 49 semanas, alrededor de 50 semanas, alrededor de 51 semanas , alrededor de 52 semanas, alrededor de 1,5 años, alrededor de 2 años, alrededor de 2,5 años, alrededor de 3,0 años, alrededor de 3,5 años, alrededor de 4,0 años, alrededor de 4,5 años, alrededor de 5,0 años, alrededor de 5,5, años, alrededor de 6,0 años, alrededor de 6,5 años, alrededor de 7,0 años, alrededor de 7,5 años, alrededor de 8,0 años, alrededor de 8,5 años, alrededor de 9,0 años, alrededor de 9,5 años o alrededor de 10,0 años), y

similarmente, por lo general el ensayo inicial se hace dentro de un marco de tiempo mayor, por ejemplo, alrededor de horas, días, meses o años desde el inicio de la enfermedad o condición.

[0423] Además, los ensayos previos se pueden llevar a cabo usando una primera muestra de prueba que se obtiene de un sujeto en donde la primera muestra de prueba se obtiene a partir de una fuente, tal comorina, suero plasma. Opcionalmente, los ensayos previos se pueden repetir usando una segunda muestra de prueba que se obtiene del sujeto en donde la segunda muestra de prueba se obtiene de otra fuente. Por ejemplo, si la primera muestra de prueba se obtuvo de orina, la segunda muestra de prueba se puede obtener del suero plasma. Los resultados obtenidos a partir de los ensayos usando la primera muestra de prueba y la segunda muestra de prueba se pueden comparar. Se puede usar la comparación para evaluar el estado de una enfermedad o condición en el sujeto.

[0424] Más aun, la presente exposición también se relaciona con métodos para determinar si un sujeto predispuesto a, o que sufre de, una enfermedad, desorden o condición dada se beneficiará con el tratamiento. En particular, la exposición se relaciona con métodos diagnósticos y productos relacionados con el analito. Por consiguiente, el método de “monitorear el tratamiento de una enfermedad en un sujeto” como se describe en la presente documentación, óptimamente puede abracar además la selección o identificación de candidatos para terapia.

[0425] Por consiguiente, en formas de realización particulares, la exposición también provee un método para determinar si un sujeto que tiene, o que está en riesgo de tener, una enfermedad, desorden o condición dada es un

candidato para terapia. Por lo general, el sujeto es uno que ha experimentado algún síntoma de una enfermedad, desorden o condición dada o que realmente ha sido diagnosticado como portador, o en riesgo de padecer, una enfermedad, desorden o condición dada, y/o que demuestra una concentración o cantidad desfavorable de analito fragmento del mismo, como se describe en la presente documentación.

[0426] El métodopcionalmente comprende un ensayo como se describe en la presente documentación, en donde se evalúa el analito antes y después del tratamiento de un sujeto con una o más composiciones farmacéuticas (por ejemplo, particularmente con un fármaco relacionado al mecanismo de acción que involucra al analito), con terapia inmunosupresora, o mediante terapia de inmunoabsorción, o cuando se evalúa al analito luego de dicho tratamiento y la concentración o la cantidad de analito se compara contra un nivel predeterminado. Una concentración o cantidad desfavorable de analitobservado luego del tratamiento confirma que el sujeto no se beneficiará por recibir otro tratamiento uno continuo, mientras que una concentración o cantidad favorable de analitobservado luego del tratamiento confirma que el sujeto se beneficiará de recibir más tratamiento uno continuo. Esta conformación ayuda con el manejo de los estudios clínicos, y con la provisión de un mejor cuidado para el paciente.

[0427] Aun queda sin decir que, mientras que ciertas formas de realización de la presente documentación son ventajosas cuando se las emplea para evaluar una enfermedad, desorden o condición dada como se expuso en la presente documentación, se pueden emplear los ensayos y conjuntos de componentes para evaluar analito en otras enfermedades, desordenes o

condiciones. El método de ensayo también puede involucrar el ensayo de otros marcadores y similares.

[0428] El método de ensayo también se puede usar para identificar un compuesto que alivia una enfermedad, desorden o condición dada. Por ejemplo, se puede poner en contacto una célula que expresa analito con un compuesto candidato. El nivel de expresión de analito en la célula que está en contacto con el compuesto se puede comparar con el de una célula control usando el método de ensayo que se describe en la presente documentación.

B. Conjunto de componentes

[0429] También se provee un conjunto de componentes para ensayar una muestra de prueba para estudiar la presencia, cantidad o concentración de un analito (o fragmento del mismo) en una muestra de prueba. El conjunto de componentes comprende al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para estudiar el analito (o fragmento del mismo) e instrucciones para ensayar la muestra de prueba para estudiar el analito (o fragmento del mismo). El al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para estudiar el analito (o fragmento del mismo) puede incluir una composición que comprende una proteína de unión divulgada en la presente y/o una DVD-Ig (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma) anti-analito, que opcionalmente esta inmovilizada sobre una fase sólida.

[0430] El conjunto de componentes puede comprender al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para investigar un analito mediante inmunoensayo, por ejemplo, inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente, e instrucciones para ensayar la muestra de prueba para investigar un analito mediante inmunoensayo, por ejemplo, inmunoensayo de micropartículas

quimioluminiscente. Por ejemplo, el conjunto de componentes puede comprender al menos un miembro de unión específica para investigar un analito, tal como un anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal (o fragmento del mismo que puede unir al analito, una variante del mismo que pueda unir al analito, o un fragmento de una variante que puede unir al analito), una proteína de unión divulgada en la presente o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma), cualquiera de las cuales puede estar detectablemente marcada. Como alternativa o adicionalmente, el conjunto de componentes puede comprender analito detectablemente marcado (o fragmento del mismo que puede unir a un anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal, una proteína de unión divulgada en la presente o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma)), que puede competir con cualquier analito en una muestra de prueba por la unión con un anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal (o fragmento del mismo que puede unir al analito, una variante del mismo que puede unir al analito, o un fragmento de una variante que puede unir al analito), una proteína de unión divulgada en la presente o una DVD-Ig anti-analito (o un fragmento, una variante, o un fragmento de una variante de la misma), cualquiera de los cuales puede estar inmovilizado sobre un soporte sólido. El conjunto de componentes puede comprender un calibrador o control, por ejemplo, analito aislado purificado. El conjunto de componentes puede comprender al menos un recipiente (por ejemplo, tubo, placas de microtitulación o tiras, que ya pueden estar recubiertas con un primer miembro de unión específica, por ejemplo) para llevar a cabo el ensayo, y/o un amortiguador, tal como un amortiguador de ensayo un amortiguador de lavado, cualquiera de los cuales se puede proveer como una solución concentrada, una solución de sustrato para la marca detectable (por ejemplo, una marca enzimática), o una solución de detención. Preferentemente, el

conjunto de componentes comprende todos los componentes, o sea, reactivos, estándares, amortiguadores, diluyentes, etc., que son necesarios para llevar a cabo el ensayo. Las instrucciones pueden estar en forma de papel o en forma asequible por computadora, tal como un disco, CD, DVD, o similar.

[0431] Más específicamente, se provee un conjunto de componentes para ensayar una muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo). El conjunto de componentes comprende al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) es instrucciones para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo), en donde el al menos un componente incluye al menos una composición que comprende una proteína de unión, que (i') comprende una cadena polipeptídica que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual a o diferente del primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena pesada, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir un par de antígenos, en donde la proteína de unión opcionalmente está marcada en forma detectable.

[0432] Además se provee otro conjunto de componentes para ensayar una muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo). El conjunto de componentes comprende al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) es

instrucciones para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo), en donde el al menos un componente incluye al menos una composición que comprende una proteína de unión, que (i') comprende una cadena polipeptídica que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena liviana, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir un par de antígenos, en donde la proteína de unión opcionalmente está marcada en forma detectable.

[0433] Aun se provee otro conjunto de componentes para ensayar una muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo). El conjunto de componentes comprende al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) es instrucciones para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo), en donde el al menos un componente incluye al menos una composición que comprende una proteína de unión, que (i') comprende una primera cadena polipeptídica y una segunda cadena polipeptídica, en donde la primera cadena polipeptídica comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un segundo

anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena pesada, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y en donde la segunda cadena polipeptídica comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena liviana, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir un par de antígenos, en donde la proteína de unión opcionalmente está marcada en forma detectable.

[0434] Aun se provee otro conjunto de componentes para ensayar una muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo). El conjunto de componentes comprende al menos un componente para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo) es instrucciones para ensayar la muestra de prueba para un antígeno (o un fragmento del mismo), en donde el al menos un componente incluye al menos una composición que comprende a DVD-Ig, que (i') comprende cuatro cadenas polipeptídicas, en donde la primera y la tercera cadenas polipeptídicas comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de

unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo dominio variable de cadena pesada que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena pesada, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y en donde la segunda y la cuarta cadenas polipeptídicas comprenden un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde VD1 es un primer domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un primer anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), VD2 es un segundo domino variable de cadena liviana que se obtuvo de un segundo anticuerpo parental (o porción de unión a antígeno del mismo), que puede ser igual que o diferente al primer anticuerpo parental, C es un domino constante de cadena liviana, (X1)n es un adaptador que está opcionalmente presente y, cuando está presente es distinto a CH1, y (X2)n es una región Fc, que está opcionalmente presente, y (ii') puede unir a dos antígenos (o fragmentos de los mismos), en donde la DVD-Ig está opcionalmente marcada en forma detectable.

[0435] Cualquier anticuerpo, tal como un anticuerpo anti-analito, cualquier proteína de unión divulgada en la presente, cualquier DVD-Ig anti-analito, o trazador puede incorporar una marca detectable como se describe en la presente documentación, tal como un fluoróforo, un grupo radiactivo, una enzima, una marca de biotina/avidina, un cromóforo, una marca quimioluminiscente, o similares, o el conjunto de componentes puede incluir reactivos para llevar a cabo el marcaje detectable. Los anticuerpos, calibradores y/o controles se pueden proveer en recipientes separados o pre-

dispensados en un formato de ensayo apropiado, por ejemplo, en placas de microtitulación.

[0436] Opcionalmente, el conjunto de componentes incluye componentes de control de calidad (por ejemplo, paneles de sensibilidad, calibradores, y controles positivos). La preparación de los reactivos de control de calidad es bien conocida en el arte y se describe en las instrucciones de una variedad de productos de inmunodiagnótico. Los miembros del panel de sensibilidad opcionalmente se usan para estableces características del rendimiento del ensayo, y además opcionalmente son indicadores útiles de la integridad de los reactivos del conjunto de componentes de inmunoensayo, y la estandarización de los ensayos.

[0437] El conjunto de componentes opcionalmente también puede incluir otros reactivos que se requieren para llevar a cabo un ensayo diagnostico para facilitar las evaluaciones de control de calidad, tales como amortiguadores, sales, enzimas, cofactores de enzimas, sustratos de enzimas, reactivos de detección, y similares. Otros componentes, tales como amortiguadores y soluciones para el aislamiento y/o tratamiento de una muestra de prueba (por ejemplo, reactivos de pretratamiento), también se pueden incluir en el conjunto de componentes. El conjunto de componentes además puede incluir uno más de de otros controles. Uno más de los componentes del conjunto de componentes puede esta liofilizado, en cuyo caso el conjunto de componentes además puede comprender reactivo apropiados para la reconstitución de los componentes liofilizados.

[0438] Los diferentes componentes del conjunto de componentes opcionalmente se proveen en recipientes apropiados según sea necesario, por

ejemplo, una placa de microtitulación. El conjunto de componentes además puede incluir recipientes para sostener o almacenar una muestra (por ejemplo, un recipiente o cartucho para una muestra de orina). En los casos apropiados, el conjunto de componentes opcionalmente también pueden contener recipientes de reacción, recipientes de mezclado, y otros componentes que facilite la preparación de reactivos o de la muestra de prueba. El conjunto de componentes también puede incluir uno más instrumentos para asistir en la obtención de una muestra de prueba, tal como una jeringa, pipeta, pinzas, cuchara de medida, o similares.

[0439] Si la marca detectable es al menos un compuesto de acridinio, el conjunto de componentes puede comprender al menos una acridinio-9-carboxamida, al menos un éster de acridinio-9-carboxilato de arilo, o cualquier combinación de los mismos. Si la marca detectable es al menos un compuesto de acridinio, el conjunto de componentes también puede comprender una fuente de peróxido de hidrógeno, tal como un amortiguador, una solución, y/o al menos una solución básica. Si se desea, el conjunto de componentes puede contener una fase sólida, tal como una partícula magnética, esfera, tubo de ensayo, placa de microtitulación, cubeta, membrana, molécula de andamiaje, película, papel de filtro, disco chip.

C. Adaptación del Conjunto de Componentes y Método

[0440] El conjunto de componentes (o los componentes del mismo), así como también el método para determinar la presencia, cantidad o concentración de un analito en una muestra de prueba mediante un ensayo, tal como un inmunoensayo como se describe en la presente documentación, se puede adaptar para usar en una variedad de sistemas automatizados y

semiautomatizados (incluyendo a aquellos en donde la fase sólida comprende una micropartícula), como se describe, por ejemplo, en las Patentes de los EE.UU. Nos. 5.089.424 y 5.006.309, y como se encuentra comercialmente en el mercado, por ejemplo, en Abbott Laboratories (Abbott Park, IL) como ARCHITECT®.

[0441] Algunas de las diferencias entre un sistema automatizado semiautomatizado en comparación con un sistema no automatizado (por ejemplo, ELISA) incluye el sustrato sobre el que se adhiere el primer miembro de unión específica (por ejemplo, un anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal (o fragmento del mismo, una variante del mismo, o un fragmento de una variante del mismo), una proteína de unión divulgada en la presente, o una DVD-Ig anti-analito (o fragmento de la misma, una variante de la misma, o un fragmento de una variante de la misma); de cualquier forma, puede haber un impacto sobre la formación del sandwich y la reactividad del analito, y la longitud y ritmo de la captura, detección y/o cualquier paso de lavadopcional. Mientras que un formato no automatizado, tal como un ELISA, puede requerir un tiempo de incubación relativamente más largo con la muestra y con el reactivo de captura (por ejemplo, alrededor de 2 horas), un formato automatizado semiautomatizado (por ejemplo, ARCHITECT®, Abbott Laboratories) puede tener un tiempo de incubación relativamente más corto (por ejemplo, de aproximadamente 18 minutos para ARCHITECT®). En forma similar, mientras que un formato no automatizado, tal como un ELISA, puede incubar a un anticuerpo de detección, tal como el reactivo conjugado, durante un tiempo de incubación relativamente más largo (por ejemplo, alrededor de 2 horas), un formato automatizado semiautomatizado (por ejemplo,

ARCHITECT®) puede tener un tiempo de incubación relativamente más corto (por ejemplo, de aproximadamente 4 minutos para el ARCHITECT®).

[0442] Otras plataformas disponibles de Abbott Laboratories incluyen, pero no como limitación, AxSYM®, IMx® (véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 5.294.404), PRISM®, EIA (esfera), y Quantum™ II, así como también otras plataformas. Además, los ensayos, conjuntos de componentes y los componentes del conjunto de componentes se pueden emplear en otros formatos, por ejemplo, en otros sistemas de ensayo electroquímicos manuales o cerca del paciente. La presente exposición es, por ejemplo, aplicable al sistema de inmunoensayo electroquímico Abbott Point of Care (i-STAT®, Abbott Laboratories) que lleva a cabo inmunoensayos en sandwich. Los inmunosensores y sus métodos de fabricación y operación en dispositivos de prueba descartables se describe, por ejemplo en las Patentes de los EE.UU. N°: 5.063.081; 7.419.821; y 7.682.833; y las publicaciones de Patentes de los EE.UU. N°: 20040018577 y 20060160164.

[0443] En particular, con respecto a la adaptación de un ensayo de analito al sistema I-STAT®, se prefiere la siguiente configuración. Se fabrica un chip de silicio microfabricado con un par de electrodos de trabajo amperométricos de oro y un electrodo de referencia de plata-cloruro de plata. Sobre uno de los electrodos de trabajo, se adhieren esferas de poliestireno (0,2 mm de diámetro) con anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal (o fragmento del mismo, una variante del mismo, o un fragmento de una variante del mismo) a una proteína de unión divulgada en la presente o anti-analito DVD-Ig (o fragmento de la misma, una variante de la misma, o un fragmento de una variante de la misma) inmovilizada, sobre un recubrimiento de polímero de

polivinil alcohol diseñado sobre el electrodo. Este chip se ensambla en un cartucho I-STAT® con un formato para fluidos apropiado para inmunoensayos. Sobre una porción de la pared de la cámara que sostiene la muestra en el cartucho hay una capa que comprende un miembro de unión específica para investigar un analito, tal como un anticuerpo anti-analito, monoclonal/policlonal (o fragmento del mismo, una variante del mismo, o un fragmento de una variante del mismo que puede unir al analito), una proteína de unión divulgada en la presente o una DVD-Ig anti-analito (o fragmento de la misma, una variante de la misma, o un fragmento de una variante de la misma que puede unir al analito), cualquiera de los cuales puede estar detectablemente marcado. Dentro de la bolsa para fluidos del cartucho hay un reactivo acuoso que incluye fosfato de p-aminofenol.

[0444] Durante la operación, se agrega una muestra sospechosa de contener un analito a la cámara para sostén de muestras del cartucho de pruebas, y se inserta el cartucho en el lector I-STAT®. Luego de que se ha disuelto el miembro de unión específica para investigar un analito en la muestra, un elemento bomba dentro del cartucho fuerza a la muestra hacia un conducto que contiene el chip. Aquí, se la hace oscilar para promover la formación del sandwich. En el anteúltimo paso del ensayo, se fuerza al fluido para que salga de la bolsa y para que entre al conducto para lavar la muestra para sacarla del chip y llevarla hacia la cámara de deshechos. En el paso final del ensayo, la marca de fosfatasa alcalina reacciona con el fosfato de p-aminofenol para clivar el grupo fosfato y permitir al p-aminofenol liberado ser oxidado electroquímicamente en el electrodo de trabajo. En base a la corriente

medida, el lector es capaz de calcular la cantidad de analito en la muestra por medio de un algoritmo y una curva de calibración determinada en fábrica.

[0445] Aun queda sin decir que los métodos y conjuntos de componentes como se los describe la presente documentación abarcan necesariamente otros reactivos y métodos para llevar a cabo el inmunoensayo. Por ejemplo, están abarcados diferentes amortiguadores tales como los que se conocen en el arte y/o que se pueden preparar fácilmente u optimizar para su empleo, por ejemplo, para lavar, como diluyente de conjugado, diluyente de micropartículas, y/o como diluyente de calibrador. Un ejemplo de diluyente de conjugado es el diluyente de conjugado ARCHITECT® que se emplea en ciertos conjuntos de componentes (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL) y que contiene ácido 2-(N-morfolino)etanosulfónico (MES), una sal, un bloqueador de proteínas, un agente antimicrobiano, y un detergente. Un ejemplo de diluyente de calibrador es el diluyente de calibrador humano ARCHITECT® que se emplea en ciertos conjuntos de componentes (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL), que comprende un amortiguador que contiene MES, otra sal, un bloqueador de proteínas, y un agente antimicrobiano. Además, como se describe en la Solicitud de patente de los EE.UU. No. 61/142.048 presentada el 31 de Diciembre de 2008, se puede obtener una mejor generación de señal, por ejemplo, en un formato de cartucho I-Stat, usando una secuencia de ácidos nucleicos conectada al anticuerpo señal como amplificador de señal.

EJEMPLOS

[0446] Para aquellos versados en la técnica, ha de resultar evidente la posibilidad de realizar otras modificaciones y adaptaciones apropiadas a los métodos que se proveen en la presente, sin apartarse del alcance o de las

reivindicaciones que se describen. Con anterioridad, se han descripto en detalle varias formas de realización. Dichas formas de realización han de ser comprendidas mejor al hacer referencia a los ejemplos a continuación, que solamente se proveen con fines ilustrativos, y no para limitar las reivindicaciones.

Ejemplo 1: Diseño, construcción y análisis de una DVD-Ig

Ejemplo 1.1: Ensayos usados para identificar y caracterizar anticuerpos parentales y DVD-Ig

[0447] Se usaron los siguientes ensayos en todos los ejemplos para identificar y caracterizar anticuerpos parentales y DVD-Ig, a menos que se indique de otra manera.

Ejemplo 1.1.1: Ensayos usados para determinar la unión y afinidad de los anticuerpos parentales y DVD-Ig por su(s) antígeno(s) blanco

Ejemplo 1.1.1A: ELISA de unión directa

[0448] Los ensayos de inmunoabsorción ligado a enzima para seleccionar a los anticuerpos que se unen a antígeno blanco deseado se condujeron de la siguiente manera. Se recubrieron placas para ELISA de gran unión (Corning Costar N° 3369, Acton, MA) con 100 µl/cavidad de 10 □g/ml del antígeno blanco deseado (O&D Systems, Minneapolis, MN) o la proteína de fusión de FC/dominio extracelular del antígeno blanco deseado (O&D Systems, Minneapolis, MN) o anticuerpo monoclonal anti-polihistidina de ratón (O&D Systems N° MAB050, Minneapolis, MN) en solución amortiguadora fosfato salina (PBS 10X, Abbott Bioresearch Center, Media Prep N° MPS-073, Worcester, MA) durante la noche a 4°C. Las placas se lavaron cuatro veces con PBS que contiene Tween 20 0,02%. Las placas se bloquearon por adición

de 300 µl/cavidad de solución de bloqueo (leche en polvo descremada, diversos proveedores minoristas, diluida al 2% en PBS) durante 1/2 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron cuatro veces después del bloqueo con PBS que contiene Tween 20 0,02%.

[0449] Como alternativa, se agregaron cien microlitros por cavidad de antígeno blanco deseado marcado con histidina (His) (O&D Systems, Minneapolis, MN) 10 □g/ml a las placas para ELISA recubiertas con el anticuerpo monoclonal anti-polihistidina de ratón descrito precedentemente y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las cavidades se lavaron cuatro veces con PBS que contiene Tween 20 0,02%.

[0450] Se agregaron cien microlitros de preparaciones de anticuerpo DVD-Ig diluidas en solución de bloqueo como se describió precedentemente a la placa con el antígeno blanco deseado a la placa de la fusión del antígeno blanco deseado / FC o la placa de anticuerpo anti-polihistidina / antígeno blanco deseado marcado con His preparado como describió precedentemente y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las cavidades se lavan cuatro veces con PBS que contiene Tween 20 0,02%.

[0451] Se agregaron cien microlitros de anticuerpo anti-IgG humana específica de FC de cabra conjugado con HRP (Southern Biotech N° 2040-05, Birmingham, AL) 10 ng/ml a cada cavidad de la placa del antígeno blanco deseado de la placa de anticuerpo anti-polihistidina / antígeno blanco deseado marcado con histidina. Como alternativa, se agregaron cien microlitros de anticuerpo anti-IgG humana específico de la cadena liviana kappa de cabra conjugado con HRP (Southern Biotech N° 2060-05 Birmingham, AL) 10 ng/ml a cada cavidad de la placa de la fusión de FC/antígeno blanco deseado y se

incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 4 veces con PBS que contiene Tween20 0,02%.

[0452] Se agregaron cien microlitros de solución TMB mejorada (Neogen Corp. N° 308177, K Blue, Lexington, KY) a cada cavidad y se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente. La reacción se detuvo por adición de 50 µl de ácido sulfúrico 1N. Las placas se leyeron por espectrofotometría a una longitud de onda de 450 nm.

Ejemplo 1.1.1.B: **ELISA de captura**

[0453] Las placas para ELISA (Nunc, MaxiSorp, Rochester, NY) se incuban durante la noche a 4oC con anticuerpo anti-Fc humano (5 µg/ml en PBS, Jackson Immunoresearch, West Grove, PA). Las placas se lavan tres veces en solución amortiguadora de lavado (PBS que contiene Tween 20 0,05%) y se bloquean durante 1 hora a 25oC en solución amortiguadora de bloqueo (PBS que contiene BSA 1%). Las cavidades se lavan tres veces, y se agregan diluciones en serie de cada anticuerpo DVD-Ig en PBS que contiene BSA 0,1% a las cavidades y se incuban a 25oC durante 1 hora. Las cavidades se lavan tres veces, y se agrega VEGF biotinilado (2 nM) a las placas y se incuban durante 1 hora a 25oC. Las cavidades se lavan tres veces y luego se incuban durante 1 hora a 25oC con estreptavidina-HRP (KPL N° 474-3000, Gaithersburg, MD). Las cavidades se lavan tres veces y se agregan 100 µ l de ULTRA-TMB ELISA (Pierce, Rockford, IL) por cavidad. Después del desarrollo de color la reacción se detiene con HCl 1N y se mide la absorbancia a 450 nM.

Ejemplo 1.1.1.D: ELISA de captura con IgG-Fc

[0454] Se recubrieron placas Nunc-Immuno de 96 cavidades con anticuerpo anti-IgG humana de específico de Fc (Jackson Immunoresearch N°

109-055-098, West Grove, PA, 50µl/cavidad) 2 µg/ml en PBS (Gibco N° 10010-023 de Invitrogen, Grand Island, NY) y se incubaron durante la noche a 4°C. Las placas se lavaron tres veces con solución amortiguadora de lavado (PBS, Tween 20 0,05%) y a continuación se bloquearon con 100 ul/cavidad de solución amortiguadora de bloqueo (PBS, BSA 2%) por una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces y se incubaron con 50µl/cavidad de una solución 1 µg/ml del anticuerpo DVD-Ig apropiado por una hora a temperatura ambiente. Después de una hora de incubación, las placas se lavaron tres veces y se incubaron con 50 µl/cavidad de proteína RON recombinante, marcado con his (O&D Systems N° 1947-MS, Minneapolis, MN, rango de dosis final de 1000 nM a 0 nM) por una hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron tres veces, y se agregó un anticuerpo anti-marca His-HRP de conejo (Abcam ab1187, Cambridge, MA, diluido a 1:10.000 en solución de BSA 2%/PBS) a 50 µl/cavidad y las placas se incubaron a temperatura ambiente por una hora. Después del lavado final, se agregó sustrato TMB (Pierce N° 34028, Rockford, IL) a 50 µl/cavidad y la reacción se terminó después de cinco minutos usando 50 µl/cavidad de H_2SO_4 2N. La absorbancia se leyó a 450 nm (lector de placas Spectra Max Plus, Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Los valores de EC50 se calcularon con GraphPad Prism 4.03.

Ejemplo 1.1.1.D: Determinación de la afinidad usando tecnología BIACORE

Tabla 3: Reactivo usado en los análisis con Biacore

Ensayo	Antígeno	Denominador del proveedor	Proveedor	N° de catálogo
	IL-1β	IL-1β humano recombinante	R&D systems	201-LB
	IL-17	IL-17 humano recombinante	R&D systems	317-IL

Métodos con BIACORE:

[0455] El ensayo BIACORE (Biacore, Inc, Piscataway, NJ) determina la afinidad de los anticuerpos o DVD-Ig con las mediciones cinéticas de las constantes de asociación y disociación. La unión de los anticuerpos o DVD-Ig a un antígeno blanco (por ejemplo, un antígeno blanco recombinante purificado) se determinó por mediciones basadas en resonancia de plasmón superficial con un instrumento Biacore® 1000 ó 3000 (Biacore® AB, Uppsala, Suecia) usando HBS-EP de corrida (HEPES 10 mM [pH 7,4], NaCl 150 mM, EDTA 3 mM y agente tensioactivo P20 0,005%) a 25° C. Todos los compuestos químicos se obtuvieron de Biacore® AB (Uppsala, Suecia) o de lo contrario de una fuente diferente según se describe en el texto. Por ejemplo, se inmovilizaron aproximadamente 5000 RU de anti-IgG de ratón de cabra, (Fc□), anticuerpo policlonal especifico del fragmento (Pierce Biotechnology Inc, Rockford, IL) diluido en acetato de sodio 10 mM (pH 4,5) directamente por medio de un chip biosensor de grado investigación CM5 usando un conjunto de elementos para acoplamiento de aminas estándar de acuerdo con las instrucciones y procedimientos del proveedor a 25 µg/ml. Los grupos sin reaccionar sobre la superficie del biosensor se bloquean con etanolamina. Se usa una superficie de carboximetil dextrano modificada en las celdas de flujo 2 y 4 como superficie de reacción. Se usa carboximetil dextrano no modificado sin anti-IgG de ratón de cabra en las celdas de flujo 1 y 3 como superficie de referencia. Para el análisis cinético, se ajustan simultáneamente ecuaciones derivadas del modelo de unión de Langmuir 1:1 a las fases de asociación y disociación de las ocho inyecciones (usando un análisis de ajuste global) utilizando el software Biaevaluation 4.0.1. Los anticuerpos o DVD-Ig purificados

se diluyen en solución amortiguadora salina-HEPES para la captura a través de superficies de reacción específicas de anti-IgG de ratón de cabra. Los anticuerpos o DVD-Ig a capturar como ligando (25 □g/ml) se inyectan sobre matrices de reacción a una velocidad de flujo de 5 □□/min. Las constantes de asociación y disociación, kon (M-1s-1) y koff (s-1) se determinan bajo una velocidad de flujo continua de 25 µl/min. Las constantes de disociación se derivan efectuando mediciones de la cinética de unión a diferentes concentraciones de antígeno que varían en un rango entre 10 - 200 nM. La constante de disociación del equilibrio (M) de la reacción entre los anticuerpos o DVD-Ig y el antígeno blanco se calcula luego a partir de las constantes cinéticas según la siguiente fórmula: KD = koff/kon. La unión se registra como una función del tiempo y se calculan las constantes cinéticas. En este ensayo, se pueden medir constantes de asociación tan rápidas como 106M-1s-1 y disociaciones tan lentas como 106s-1.

Tabla 4: Análisis BIACORE de Anticuerpos Parentales y Construcciones de DVD

ID del anticuerpo parental o DVD-Ig	Dominio variable N-Terminal (VD)	Dominio variable C-Terminal (VD)	k_{on} (M-1s-1)	k_{off} (s-1)	K_D (M)
AB268	IL-1B (sec. 1)		9.80E+05	4.20E-05	4.30E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		7.30E+04	1.00E-05	1.40E-10
DVD1262	IL-1B (sec. 1)		1.40E+06	4.80E-05	3.30E-11
DVD1262		IL-17 (sec. 1)	8.50E+03	1.00E-04	1.20E-08
DVD1263	IL-17 (sec. 1)		1.30E+05	7.80E-06	6.10E-11
DVD1263		IL-1B (sec. 1)	8.90E+05	1.50E-04	1.70E-10
AB269	IL-1B (sec. 2)		6.50E+05	4.60E-05	7.10E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		7.30E+04	1.00E-05	1.40E-10
DVD1264	IL-1B (sec. 2)		9.40E+05	2.20E-05	2.40E-11
DVD1264		IL-17 (sec. 1)	3.70E+04	1.10E-05	3.00E-10
DVD1265	IL-17 (sec. 1)		1.20E+05	1.10E-05	9.60E-11
DVD1265		IL-1B (sec. 2)	3.40E+06	3.00E-04	8.80E-11
AB270	IL-1B (sec. 1)		6.50E+06	5.80E-04	8.90E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		7.30E+04	1.00E-05	1.40E-10
DVD1266	IL-1B (sec. 1)		6.00E+06	4.60E-04	7.70E-11
DVD1266		IL-17 (sec. 1)	-	-	-

DVD1267	IL-17 (sec. 1)		1.50E+05	1.00E-05	6.60E-11
DVD1267		IL-1B (sec. 1)	3.70E+05	4.10E-04	1.10E-09
AB271	IL-1B (sec. 4)		5.10E+06	5.50E-04	1.10E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		7.30E+04	1.00E-05	1.40E-10
DVD1268	IL-1B (sec. 4)		8.50E+06	5.70E-04	6.70E-11
DVD1268		IL-17 (sec. 1)	5.10E+04	<1E-06	<2.0E-11
DVD1269	IL-17 (sec. 1)		1.60E+05	5.00E-06	3.20E-11
DVD1269		IL-1B (sec. 4)	4.00E+05	4.30E-04	1.10E-09
AB272	IL-1B (sec. 5)		3.90E+06	5.30E-04	1.40E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		7.30E+04	1.00E-05	1.40E-10
DVD1270	IL-1B (sec. 5)		5.30E+06	5.40E-04	1.00E-10
DVD1270		IL-17 (sec. 1)	-	-	-
DVD1271	IL-17 (sec. 1)		1.10E+05	1.20E-05	1.10E-10
DVD1271		IL-1B (sec. 5)	3.20E+05	7.10E-04	2.20E-09
AB268	IL-1B (sec. 1)		9.80E+05	4.20E-05	4.30E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		5.50E+04	2.00E-05	3.60E-10
DVD1272	IL-1B (sec. 1)		1.50E+06	4.50E-05	3.00E-11
DVD1272		IL-17 (sec. 2)	-	-	-
DVD1273	IL-17 (sec. 2)		1.10E+05	2.20E-05	2.00E-10
DVD1273		IL-1B (sec. 1)	6.90E+05	1.90E-04	2.70E-10
AB269	IL-1B (sec. 1)		6.50E+05	4.60E-05	7.10E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		5.50E+04	2.00E-05	3.60E-10
DVD1274	IL-1B (sec. 2)		1.30E+06	4.00E-05	3.10E-11
DVD1274		IL-17 (sec. 2)	-	-	-
DVD1275	IL-17 (sec. 2)		1.40E+05	2.10E-05	1.50E-10
DVD1275		IL-1B (sec. 2)	7.60E+05	1.10E-04	1.50E-10
AB270	IL-1B (sec. 3)		6.50E+06	5.80E-04	8.90E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		5.50E+04	2.00E-05	3.60E-10
DVD1276	IL-1B (sec. 3)		5.60E+06	4.50E-04	8.20E-11
DVD1276		IL-17 (sec. 2)	-	-	-
DVD1277	IL-17 (sec. 2)		1.30E+05	2.20E-05	1.60E-10
DVD1277		IL-1B (sec. 3)	2.30E+05	4.90E-04	2.10E-09
AB271	IL-1B (sec. 4)		5.10E+06	5.50E-04	1.10E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		5.50E+04	2.00E-05	3.60E-10
DVD1278	IL-1B (sec. 4)		6.90E+06	4.70E-04	6.90E-11
DVD1278		IL-17 (sec. 2)	-	-	-
DVD1279	IL-17 (sec. 2)		1.90E+05	2.30E-05	1.20E-10
DVD1279		IL-1B (sec. 4)	3.20E+05	4.50E-04	1.40E-09
AB272	IL-1B (sec. 5)		3.90E+06	5.30E-04	1.40E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		5.50E+04	2.00E-05	3.60E-10
DVD1280	IL-1B (sec. 5)		7.90E+06	6.30E-04	8.00E-11
DVD1280		IL-17 (sec. 2)	-	-	-
DVD1281	IL-17 (sec. 2)		2.00E+05	2.00E-05	1.00E-10
DVD1281		IL-1B (sec. 5)	2.80E+05	5.80E-04	2.00E-09
AB268	IL-1B (sec. 1)		9.80E+05	4.20E-05	4.30E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		2.80E+03	2.40E-05	8.80E-09

DVD1282	IL-1B (sec. 1)		1.70E+06	7.20E-05	4.30E-11
DVD1282		IL-17 (sec. 3)	-	-	-
DVD1283	IL-17 (sec. 3)		1.30E+05	5.80E-05	4.60E-10
DVD1283		IL-1B (sec. 1)	2.50E+06	2.60E-04	1.00E-10
AB269	IL-1B (sec. 1)		6.50E+05	4.60E-05	7.10E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		2.80E+03	2.40E-05	8.80E-09
DVD1284	IL-1B (sec. 2)		1.10E+06	1.90E-05	1.70E-11
DVD1284		IL-17 (sec. 3)	-	-	-
DVD1285	IL-17 (sec. 3)		1.50E+05	5.80E-05	3.90E-10
DVD1285		IL-1B (sec. 2)	8.20E+05	2.00E-04	2.40E-10
AB270	IL-1B (sec. 3)		6.50E+06	5.80E-04	8.90E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		2.80E+03	2.40E-05	8.80E-09
DVD1286	IL-1B (sec. 3)		7.20E+06	5.00E-04	7.00E-11
DVD1286		IL-17 (sec. 3)	-	-	-
DVD1287	IL-17 (sec. 3)		1.60E+05	4.70E-05	3.00E-10
DVD1287		IL-1B (sec. 3)	3.10E+05	3.70E-04	1.20E-09
AB271	IL-1B (sec. 4)		5.10E+06	5.50E-04	1.10E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		2.80E+03	2.40E-05	8.80E-09
DVD1288	IL-1B (sec. 4)		6.10E+06	4.60E-04	7.60E-11
DVD1288		IL-17 (sec. 3)	-	-	-
DVD1289	IL-17 (sec. 3)		1.40E+05	5.60E-05	4.00E-10
DVD1289		IL-1B (sec. 4)	3.70E+05	4.80E-04	1.30E-09
AB272	IL-1B (sec. 5)		3.90E+06	5.30E-04	1.40E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		2.80E+03	2.40E-05	8.80E-09
DVD1290	IL-1B (sec. 5)		7.50E+06	6.50E-04	8.60E-11
DVD1290		IL-17 (sec. 3)	-	-	-
DVD1291	IL-17 (sec. 3)		1.20E+04	6.00E-07	4.80E-11
DVD1291		IL-1B (sec. 5)	2.10E+05	5.80E-04	2.80E-09
AB268	IL-1B (sec. 1)		1.20E+06	4.10E-05	3.40E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.80E+06	1.20E-05	4.10E-12
DVD1590	IL-17 (sec. 1)		3.80E+06	7.00E-06	1.80E-12
DVD1590		IL-1B (sec. 1)	2.50E+05	4.60E-05	1.90E-10
AB269	IL-1B (sec. 2)		7.80E+05	4.10E-05	5.30E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.80E+06	1.20E-05	4.10E-12
DVD1591	IL-1B (sec. 2)		9.60E+05	3.10E-05	3.20E-11
DVD1591		IL-17 (sec. 1)	3.10E+05	<1e-06	1.00E-12
DVD1592	IL-17 (sec. 1)		3.20E+06	2.00E-05	6.40E-12
DVD1592		IL-1B (sec. 2)	6.90E+05	4.90E-06	7.20E-12
AB270	IL-1B (sec. 1)		6.70E+06	5.50E-04	8.20E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.80E+06	1.20E-05	4.10E-12
DVD1593	IL-1B (sec. 1)		7.40E+06	4.70E-04	6.40E-11
DVD1593		IL-17 (sec. 1)	3.40E+05	9.20E-06	2.70E-11
DVD1594	IL-17 (sec. 1)		4.20E+06	2.30E-05	5.60E-12
DVD1594		IL-1B (sec. 1)	7.10E+05	4.30E-04	6.00E-10
AB271	IL-1B (sec. 4)		6.00E+06	5.70E-04	9.60E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.80E+06	1.20E-05	4.10E-12

DVD1595	IL-1B (sec. 4)		7.40E+06	4.10E-04	5.50E-11
DVD1595		IL-17 (sec. 1)	1.40E+06	6.00E-06	4.30E-12
DVD1596	IL-17 (sec. 1)		4.10E+06	1.30E-05	3.30E-12
DVD1596		IL-1B (sec. 4)	7.00E+05	3.60E-04	5.10E-10
AB272	IL-1B (sec. 5)		5.30E+06	6.60E-04	1.20E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.80E+06	1.20E-05	4.10E-12
DVD1597	IL-1B (sec. 5)		8.40E+06	6.30E-04	7.50E-11
DVD1597		IL-17 (sec. 1)	3.50E+05	4.10E-06	1.20E-11
DVD1598	IL-17 (sec. 1)		3.50E+06	1.80E-05	5.10E-12
DVD1598		IL-1B (sec. 5)	6.30E+05	7.40E-04	1.20E-09
AB268	IL-1B (sec. 1)		1.20E+06	4.10E-05	3.40E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	2.10E-05	7.60E-12
DVD1599	IL-1B (sec. 1)		2.00E+06	4.10E-05	2.10E-11
DVD1599		IL-17 (sec. 2)	1.20E+05	<1e-06	7.40E-14
DVD1600	IL-17 (sec. 2)		2.80E+06	<1e-06	3.80E-12
DVD1600		IL-1B (sec. 1)	1.70E+05	9.40E-05	5.50E-10
AB269	IL-1B (sec. 1)		7.80E+05	4.10E-05	5.30E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	2.10E-05	7.60E-12
DVD1601	IL-1B (sec. 2)		1.20E+06	2.00E-05	1.60E-11
DVD1601		IL-17 (sec. 2)	1.20E+05	<1e-06	1.20E-13
DVD1602	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	1.40E-05	5.10E-12
DVD1602		IL-1B (sec. 2)	1.30E+05	2.30E-05	1.80E-10
AB270	IL-1B (sec. 3)		6.70E+06	5.50E-04	8.20E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	2.10E-05	7.60E-12
DVD1603	IL-1B (sec. 3)		6.90E+06	4.80E-04	6.90E-11
DVD1603		IL-17 (sec. 2)	3.10E+05	<1e-06	2.70E-13
DVD1604	IL-17 (sec. 2)		3.80E+06	9.70E-06	2.60E-12
DVD1604		IL-1B (sec. 3)	1.30E+06	3.70E-04	2.90E-10
AB271	IL-1B (sec. 4)		6.00E+06	5.70E-04	9.60E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	2.10E-05	7.60E-12
DVD1605	IL-1B (sec. 4)		8.60E+06	5.00E-04	5.90E-11
DVD1605		IL-17 (sec. 2)	4.10E+05	<1e-06	6.80E-14
DVD1606	IL-17 (sec. 2)		4.40E+06	3.00E-06	6.70E-13
DVD1606		IL-1B (sec. 4)	1.40E+06	4.40E-04	3.20E-10
AB272	IL-1B (sec. 5)		5.30E+06	6.60E-04	1.20E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	2.10E-05	7.60E-12
DVD1608	IL-17 (sec. 2)		4.80E+06	1.20E-05	2.60E-12
DVD1608		IL-1B (sec. 5)	1.50E+06	5.60E-04	3.70E-10
AB268	IL-1B (sec. 1)		1.20E+06	4.10E-05	3.40E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.20E+06	8.10E-05	1.90E-11
DVD1609	IL-1B (sec. 1)		2.10E+06	4.60E-05	2.20E-11
DVD1609		IL-17 (sec. 3)	8.90E+04	<1e-06	8.40E-13
DVD1610	IL-17 (sec. 3)		3.50E+06	5.70E-05	1.70E-11
DVD1610		IL-1B (sec. 1)	2.90E+05	7.30E-05	2.50E-10
AB269	IL-1B (sec. 1)		7.80E+05	4.10E-05	5.30E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.20E+06	8.10E-05	1.90E-11

DVD1611	IL-1B (sec. 2)		3.10E+05	1.30E-04	4.20E-10
DVD1611		IL-17 (sec. 3)	4.10E+06	6.00E-05	1.50E-11
DVD1612	IL-17 (sec. 3)		3.20E+06	5.10E-05	1.60E-11
DVD1612		IL-1B (sec. 2)	1.60E+05	2.50E-05	1.50E-10
AB270	IL-1B (sec. 3)		6.70E+06	5.50E-04	8.20E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.20E+06	8.10E-05	1.90E-11
DVD1613	IL-1B (sec. 3)		7.80E+06	4.60E-04	5.90E-11
DVD1613		IL-17 (sec. 3)	3.60E+05	<1e-06	1.50E-13
DVD1614	IL-17 (sec. 3)		3.50E+06	4.80E-05	1.40E-11
DVD1614		IL-1B (sec. 3)	1.70E+06	3.00E-04	1.80E-10
AB271	IL-1B (sec. 4)		6.00E+06	5.70E-04	9.60E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.20E+06	8.10E-05	1.90E-11
DVD1615	IL-1B (sec. 4)		9.90E+06	5.50E-04	5.50E-11
DVD1615		IL-17 (sec. 3)	3.90E+05	6.00E-05	1.50E-10
DVD1616	IL-17 (sec. 3)		3.30E+06	4.90E-05	1.50E-11
DVD1616		IL-1B (sec. 4)	1.60E+06	3.60E-04	2.20E-10
AB272	IL-1B (sec. 5)		5.30E+06	6.60E-04	1.20E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.20E+06	8.10E-05	1.90E-11
DVD1618	IL-17 (sec. 3)		3.20E+06	6.30E-05	1.90E-11
DVD1618		IL-1B (sec. 5)	2.40E+06	6.20E-04	2.60E-10
AB268	IL-1B (sec. 1)		8.90E+05	2.10E-04	2.40E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.70E+06	1.30E-05	4.60E-12
DVD1620	IL-17 (sec. 1)		3.80E+06	7.10E-06	1.90E-12
DVD1620		IL-1B (sec. 1)	3.30E+05	9.40E-05	2.90E-10
AB269	IL-1B (sec. 2)		5.40E+05	1.10E-04	2.00E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.70E+06	1.30E-05	4.60E-12
DVD1622	IL-17 (sec. 1)		3.70E+06	1.70E-06	4.60E-13
DVD1622		IL-1B (sec. 2)	1.50E+06	2.30E-04	1.60E-10
AB270	IL-1B (sec. 1)		6.60E+06	5.30E-04	8.00E-11
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.70E+06	1.30E-05	4.60E-12
DVD1623	IL-1B (sec. 1)		6.60E+06	4.90E-04	7.50E-11
DVD1623		IL-17 (sec. 1)	2.30E+05	<1e-06	3.40E-14
DVD1624	IL-17 (sec. 1)		3.70E+06	4.10E-05	1.10E-11
DVD1624		IL-1B (sec. 1)	5.50E+05	4.60E-04	8.40E-10
AB271	IL-1B (sec. 4)		4.60E+06	5.10E-04	1.10E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.70E+06	1.30E-05	4.60E-12
DVD1625	IL-1B (sec. 4)		8.60E+06	5.40E-04	6.30E-11
DVD1625		IL-17 (sec. 1)	6.30E+05	3.20E-06	5.10E-12
DVD1626	IL-17 (sec. 1)		4.80E+06	1.60E-05	3.40E-12
DVD1626		IL-1B (sec. 4)	4.70E+05	4.70E-04	1.00E-09
AB272	IL-1B (sec. 5)		4.00E+06	5.60E-04	1.40E-10
AB273	IL-17 (sec. 1)		2.70E+06	1.30E-05	4.60E-12
DVD1627	IL-1B (sec. 5)		6.80E+06	5.90E-04	8.60E-11
DVD1627		IL-17 (sec. 1)	2.00E+05	1.70E-06	8.40E-12
DVD1628	IL-17 (sec. 1)		4.00E+06	2.20E-05	5.50E-12
DVD1628		IL-1B (sec. 5)	4.90E+05	4.90E-04	1.00E-09

AB268	IL-1B (sec. 1)		8.90E+05	2.10E-04	2.40E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	1.80E-05	6.80E-12
DVD1629	IL-1B (sec. 1)		1.90E+06	7.30E-05	3.90E-11
DVD1629		IL-17 (sec. 2)	1.40E+06	<1e-06	1.10E-13
DVD1630	IL-17 (sec. 2)		3.40E+06	1.60E-05	4.50E-12
DVD1630		IL-1B (sec. 1)	1.70E+05	7.60E-05	4.50E-10
AB269	IL-1B (sec. 1)		5.40E+05	1.10E-04	2.00E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	1.80E-05	6.80E-12
DVD1631	IL-1B (sec. 2)		1.30E+06	2.20E-05	1.70E-11
DVD1631		IL-17 (sec. 2)	2.50E+05	<1e-06	1.40E-13
DVD1632	IL-17 (sec. 2)		3.20E+06	1.60E-05	5.00E-12
DVD1632		IL-1B (sec. 2)	1.10E+05	4.70E-05	4.20E-10
AB270	IL-1B (sec. 3)		6.60E+06	5.30E-04	8.00E-11
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	1.80E-05	6.80E-12
DVD1633	IL-1B (sec. 3)		9.00E+06	5.70E-04	6.30E-11
DVD1633		IL-17 (sec. 2)	1.60E+05	<1e-06	3.70E-14
DVD1634	IL-17 (sec. 2)		3.70E+06	1.90E-05	5.20E-12
DVD1634		IL-1B (sec. 3)	8.70E+05	5.50E-04	6.30E-10
AB271	IL-1B (sec. 4)		4.60E+06	5.10E-04	1.10E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	1.80E-05	6.80E-12
DVD1635	IL-1B (sec. 4)		7.60E+06	4.50E-04	6.00E-11
DVD1635		IL-17 (sec. 2)	3.60E+05	4.90E-05	1.40E-10
DVD1636	IL-17 (sec. 2)		4.10E+06	1.90E-05	4.60E-12
DVD1636		IL-1B (sec. 4)	1.00E+06	6.30E-04	6.00E-10
AB272	IL-1B (sec. 5)		4.00E+06	5.60E-04	1.40E-10
AB274	IL-17 (sec. 2)		2.70E+06	1.80E-05	6.80E-12
DVD1637	IL-1B (sec. 5)		7.90E+06	5.90E-04	7.50E-11
DVD1637		IL-17 (sec. 2)	2.30E+05	<1e-06	2.50E-12
DVD1638	IL-17 (sec. 2)		3.90E+06	2.70E-05	6.80E-12
DVD1638		IL-1B (sec. 5)	1.30E+06	8.50E-04	6.30E-10
AB268	IL-1B (sec. 1)		8.90E+05	2.10E-04	2.40E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.70E+06	8.50E-05	1.80E-11
DVD1639	IL-1B (sec. 1)		1.20E+06	5.60E-05	4.50E-11
DVD1639		IL-17 (sec. 3)	3.70E+05	1.00E-06	2.80E-12
DVD1640	IL-17 (sec. 3)		3.80E+06	6.50E-05	1.70E-11
DVD1640		IL-1B (sec. 1)	1.30E+05	1.20E-05	9.00E-11
AB269	IL-1B (sec. 1)		5.40E+05	1.10E-04	2.00E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.70E+06	8.50E-05	1.80E-11
DVD1641	IL-1B (sec. 2)		1.00E+06	1.90E-05	1.80E-11
DVD1641		IL-17 (sec. 3)	8.40E+04	2.20E-05	2.70E-10
DVD1642	IL-17 (sec. 3)		3.90E+06	4.10E-05	1.10E-11
DVD1642		IL-1B (sec. 2)	9.60E+05	<1e-06	<1E-12
AB270	IL-1B (sec. 3)		6.60E+06	5.30E-04	8.00E-11
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.70E+06	8.50E-05	1.80E-11
DVD1643	IL-1B (sec. 3)		6.50E+06	4.80E-04	7.40E-11
DVD1643		IL-17 (sec. 3)	1.80E+05	9.40E-05	5.20E-10

AB271	IL-1B (sec. 4)		4.60E+06	5.10E-04	1.10E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.70E+06	8.50E-05	1.80E-11
DVD1645	IL-1B (sec. 4)		7.00E+06	5.60E-04	8.00E-11
DVD1645		IL-17 (sec. 3)	1.20E+05	8.10E-05	6.50E-10
DVD1646	IL-17 (sec. 3)		3.90E+06	4.70E-05	1.20E-11
DVD1646		IL-1B (sec. 4)	1.00E+06	6.30E-04	6.20E-10
AB272	IL-1B (sec. 5)		4.00E+06	5.60E-04	1.40E-10
AB275	IL-17 (sec. 3)		4.70E+06	8.50E-05	1.80E-11
DVD1647	IL-1B (sec. 5)		7.10E+06	5.90E-04	8.30E-11
DVD1647		IL-17 (sec. 3)	1.70E+05	9.00E-05	5.30E-10
DVD1648	IL-17 (sec. 3)		3.10E+06	6.20E-05	2.00E-11
DVD1648		IL-1B (sec. 5)	1.30E+06	7.50E-04	5.60E-10

[0456] Se mantuvo la unión de todas las construcciones de DVD-Ig caracterizada con Biacore y era comparable a la de los anticuerpos parentales. Todos los dominios variables N-terminales se unieron con una afinidad alta similar a la del anticuerpo parental.

Ejemplo 1.1.2: Ensayos usados para determinar la actividad funcional de los anticuerpos parentales y las DVD-Ig

Ejemplo 1.1.2.A: Bioensayo con citoquinas

[0457] Se analiza la capacidad de un anticuerpo parental anti-citoquina o anti-factor de crecimiento DVD-Ig que contiene secuencias anti-citoquina o anti-factor de crecimiento para inhibir o neutralizar la bioactividad de una citoquina o de un factor de crecimiento por determinación del potencial inhibidor del anticuerpo DVD-Ig. Por ejemplo, se puede usar la capacidad de un anticuerpo anti-IL-4 para inhibir la producción de la IgE mediada por IL-4. Por ejemplo, se aíslan células B naive humanas a partir de sangre periférica, respectivamente, células mononucleares por centrifugación por densidad con Ficoll-Paque, seguido por separación magnética con esferas MACS (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Alemania) específicos para anticuerpos F(ab)2 de cabra marcados con sIgD FITC humana seguido por esferas anti-FITC MACS. Las células B naive separadas magnéticamente se ajustan en 3 x 10^5 células por ml en XV15

y se plaquean en 100 µl por cavidad de placas de 96 cavidades en un ordenamiento de 6 x 6 en el centro de la placa, rodeado por cavidades llenas de PBS durante los 10 días de cultivo a 37° C en la presencia de 5% de CO_2. Se prepara una placa por cada anticuerpo a evaluar, que consiste de 3 cavidades de controles no inducidos e inducidos y repeticiones por quintuplicado de titulaciones de anticuerpo comenzando en 7 µg/ml y bajando la dilución por tercios hasta 29 ng/ml de concentración final, que luego se agregan a 50 µl de predilución concentrada cuatro veces. Para inducir la producción de IgE, se agregan 50 µl por vez de rhIL-4 a 20 ng/ml más anticuerpo monoclonal anti-CD40 (Novartis, Basel, Suiza) a una concentración final de 0,5 µg/ml a cada cavidad, y las concentraciones de IgE se determinan al final del período de cultivo mediante un método de ELISA sándwich estándar.

Ejemplo 1.1.2.B: Ensayo de liberación de citoquinas

[0458] Se analiza la capacidad de un anticuerpo parental o DVD-Ig para causar la liberación de citoquinas. Se extrae sangre periférica de tres donantes saludables por venipunción en tubos Vacutainer heparinizados. Se diluye sangre completa 1:5 con medio RPMI-1640 y se coloca en placas para cultivo tisular de 24 cavidades a razón de 0,5 ml por cavidad. Los anticuerpos anti-citoquina (por ejemplo, anti-IL-4) se diluyen en RPMI-1640 y se colocaron en las placas a razón de 0,5 ml/cavidad para obtener concentraciones finales de 200, 100, 50, 10 y 1 µg/ml. La dilución final de sangre completa en las placas de cultivo es de 1:10. Se agrega LPS y PHA a cavidades separadas a una concentración final de 2 µg/ml y 5 µg/ml como controles positivos para la liberación de citoquinas. Se usa IgG policlonal humano como anticuerpo de

control negativo. El experimento se realiza por duplicado. Las placas se incuban a 37°C a 5% de CO_2. A las veinticuatro horas se transfiere el contenido de las cavidades a tubos de ensayo y se centrifuga por 5 minutos a 1200 rpm. Se recolectan los sobrenadantes libres de células y se congelan para los ensayos con citoquinas. Las células que quedaron en las placas y en los tubos se lisan con 0,5 ml de solución de lisis y se colocan a –20°C y se descongelan. Se agregan 0,5 ml de medio (para llevar el volumen al mismo nivel que las muestras de sobrenadante libre de células) y las preparaciones de células se recolectan y congelan para los ensayos con citoquinas. Los sobrenadantes libres de células y los lisados celulares fueron evaluados por sus niveles de citoquina en un ELISA, por ejemplo, por sus niveles de IL-8, IL-6, IL-1β, IL-1RA o TNF-α.

Ejemplo 1.1.2.C: Estudio de reactividad cruzada de las citoquinas

[0459] 1. Se analiza la capacidad de un anticuerpo parental o DVD-Ig anti-citoquina dirigido contra una o más citoquinas de interés para reaccionar de manera cruzada con otras citoquinas. Los anticuerpos parentales o DVD-Ig se inmovilizan sobre una matriz biosensora Biacore. Se une covalentemente un mAb anti-Fc humano por medio de grupos amina libres a la matriz de dextrano activando primero los grupos carboxilo sobre la matriz con N-hidroxisuccinimida (NHS) 100 mM y clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC) 400 mM. Se inyectan aproximadamente 50 µl de cada preparación de anticuerpo DVD-Ig a una concentración de 25 µg/ml, diluida en acetato de sodio, pH 4,5, a través del biosensor activado y las aminas libres de la proteína se unen directamente a los grupos carboxilo activados. Típicamente, se inmovilizan 5000 unidades de resonancia (RU). Los grupos EDC-ésteres sin

reaccionar de la matriz se desactivan mediante una inyección de etanolamina 1 M. Se prepara una segunda celda de flujo como estándar de referencia por inmovilización de la IgG humana1/K usando el conjunto de elementos de acoplamiento de amina estándar. Las mediciones de SPR se efectúan usando el chip biosensor CM. Todos los antígenos que serán analizados sobre la superficie biosensora están diluidos en solución amortiguadora de corrida HBS-EP que contiene P20 0,01%.

[0460] 2. Para examinar la especificidad de unión de las citoquinas, se inyectó un exceso de la citoquina de interés (100 nM, por ejemplo, recombinante soluble humana) a través de la superficie biosensora con el anticuerpo anti-citoquina parental o DVD-Ig inmovilizada (5 minutos de tiempo de contacto). Antes de inyectar la citoquina de interés e inmediatamente después, la solución amortiguadora HBS-EP fluye a través de cada celda de flujo. Se considera que la diferencia neta de las señales entre el nivel basal y el punto correspondiente a aproximadamente 30 segundos después de completar la inyección de la citoquina representa el valor de unión final. Nuevamente, la respuesta se mide en unidades de resonancia. Las matrices biosensoras se regeneran usando HCl 10 mM antes de la inyección de la siguiente muestra donde se observa un evento de unión, de lo contrario se inyectaba solución amortiguadora de corrida sobre las matrices. También se inyectan citoquinas humanas (por ejemplo, IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-27, TNF-α, TNF-β y IFN-γ, por ejemplo) simultáneamente sobre la superficie de referencia con la IgG1/K de ratón inmovilizada para registrar toda unión basal no específica. Con la preparación de una superficie de referencia y de reacción,

Biacore puede sustraer automáticamente los datos de la superficie de referencia de los datos de la superficie de reacción con el fin de eliminar la mayor parte del cambio en el índice de refracción y el ruido de las inyecciones. Por consiguiente, es posible aseverar la verdadera respuesta de unión atribuida a una reacción de unión de un anticuerpo anti-citoquina o DVD-Ig.

[0461] 3. Cuando se inyecta una citoquina de interés al anticuerpo anti-citoquina inmovilizado, se observa una unión significativa. La regeneración con HCl 10 mM remueve por completo todas las proteínas no covalentemente asociadas. El examen del sensorgrama muestra que la unión del anticuerpo anti-citoquina o DVD-Ig inmovilizado a una citoquina soluble es fuerte y robusta. Una vez confirmado el resultado esperado con la citoquina de interés, se evalúa el panel de citoquinas recombinantes humanas remanentes, para cada anticuerpo DVD-Ig por separado. Se registra la cantidad de citoquina unida o no unida al anticuerpo anti-citoquina o DVD-Ig para cada ciclo de inyección. Se utilizan los resultados de tres experimentos independientes para determinar el perfil de especificidad de cada anticuerpo DVD-Ig. Se seleccionan los anticuerpos o DVD-Ig con la unión esperada a la citoquina de interés y la ausencia de unión a cualquier otra citoquina.

Ejemplo 1.1.2.D: Reactividad cruzada con tejidos

[0462] Los estudios de reactividad cruzada con tejidos se efectúan en tres etapas, donde la primera etapa incluye criosecciones de 32 tejidos, la segunda etapa incluye hasta 38 tejidos y la 3ª etapa incluye tejidos adicionales de 3 adultos no relacionados como se describirá más adelante. Los estudios se conducen típicamente a dos niveles de dosis.

[0463] Etapa 1: Las criosecciones (de 5 µm aproximadamente) de tejidos humanos (32 tejidos (típicamente: glándula adrenal, tracto gastrointestinal, próstata, vejiga, corazón, músculo esquelético, células sanguíneas, riñón, piel, médula ósea, hígado, médula espinal, mama, pulmón, bazo, cerebelo, nódulo linfático, testículos, corteza cerebral, ovario, timo, colon, páncreas, tiroides, endotelio, paratiroides, uréter, ojo, pituitaria, útero, tubo de Falopio y placenta) de un donante humanobtenido en una autopsia o biopsia) se fijan y secan sobre portaobjetos. Se efectúa una coloración con peroxidasa de las secciones de tejido, usando el sistema de avidina-biotina.

[0464] Etapa 2: Las criosecciones (de 5 µm aproximadamente) de 38 tejidos humanos (incluyendo adrenales, sangre, vasos sanguíneos, médula ósea, cerebelo, cerebro, cuello de útero, esófago, ojo, corazón, riñón, intestino grueso, hígado, pulmón, nódulo linfático, glándula mamaria, ovario, oviducto, páncreas, paratiroides, nervio periférico, pituitaria, placenta, próstata, glándula salival, piel, intestino delgado, médula espinal, bazo, estómago, músculo estriado, testículos, timo, tiroides, amígdala, uréter, vejiga urinaria y útero) de 3 adultos no relacionados obtenido en una autopsia o biopsia) se fijan y secan sobre portaobjetos. Se efectúa una coloración con peroxidasa de las secciones de tejido, usando el sistema de avidina-biotina.

[0465] Etapa 3: Las criosecciones (de 5 µm aproximadamente) de tejidos de monos macacos (38 tejidos (incluyendo adrenales, sangre, vasos sanguíneos, médula ósea, cerebelo, cerebro, cuello de útero, esófago, ojo, corazón, riñón, intestino grueso, hígado, pulmón, nódulo linfático, glándula mamaria, ovario, oviducto, páncreas, paratiroides, nervio periférico, pituitaria, placenta, próstata, glándula salival, piel, intestino delgado, médula espinal,

bazo, estómago, músculo estriado, testículos, timo, tiroides, amígdala, uréter, vejiga urinaria y útero) de 3 monos adultos no relacionados obtenidos en una autopsia o biopsia) se fijan y secan sobre portaobjetos. Se efectúa una coloración con peroxidasa de las secciones de tejido, usando el sistema de avidina-biotina.

[0466] El anticuerpo la DVD-Ig se incuba con el anti-IgG humana secundario biotinilado y se reveló en el complejo inmune. El complejo inmune a concentraciones finales de 2 y 10 µg/ml de anticuerpo DVD-Ig se agrega sobre las secciones de tejido sobre portaobjetos y luego las secciones de tejido se hacen reaccionar por 30 minutos con un conjunto de elementos de avidina-biotina-peroxidasa. A continuación, se aplica DAB (3,3'-diaminobencidina), un sustrato para la reacción con peroxidasa, por 4 minutos para la tinción del tejido. Se usan esferas de antígeno-Sepharose como secciones de tejido de control positivo. Los estudios de bloqueo con suero humano y antígeno blanco sirven como controles adicionales. El complejo inmune a concentraciones finales de 2 y 10 µg/ml de anticuerpo DVD-Ig se pre-incuba con el antígeno blanco (concentración final de 100 µg/ml) o suero humano (concentración final del 10%) por 30 minutos, y luego se agrega sobre las secciones de tejido sobre el portaobjetos y luego las secciones de tejido se hacen reacciona durante 30 minutos con un conjunto de elementos de avidina-biotina-peroxidasa. A continuación, se aplcia DAB (3,3'-diaminobencidina), un sustrato para la reacción con peroxidasa, por 4 minutos para la tinción del tejido.

[0467] Toda tinción específica es considerada reactividad esperada (por ejemplo, coherente con la expresión del antígeno) o no esperada basado en la expresión conocida del antígeno blanco en cuestión. Toda tinción considerada

específica es calificada por su intensidad y frecuencia. La tinción de tejido entre la etapa 2 (tejido humano) y la etapa 3 (tejido de mono macaco) es considerada similar o diferente.

Ejemplo 1.1.2.E: Efecto tumoricida de un anticuerpo parental o DVD-Ig *in vitro*

[0468] Los anticuerpos parentales o DVD-Ig que se unen a antígenos blanco sobre células tumorales se pueden analizar en cuanto a su actividad tumoricida. Brevemente, se diluyen los anticuerpos parentales o DVD-Ig en D-PBS-BSA (solución amortiguadora salina de fosfatos Dulbecco con BSA 0,1%) y se agregan a células tumorales humanas en concentraciones finales de 0,01 µg/ml a 100 µg/ml 200µL. Se incuban las placas a 37 °C en un atmósfera humidificada con 5% de CO_2 durante 3 días. El número de células vivas en cada cavidad se cuantifica usando reactivos MTS de acuerdo con las instrucciones del proveedor (Promega, Madison, WI) para determinar el porcentaje de inhibición del crecimiento tumoral. Se usan las cavidades sin tratamiento con anticuerpos como controles de inhibición del 0% mientras que se consideró que las cavidades sin células muestran una inhibición del 100%.

[0469] Para la determinación de la apoptosis, se determina la activación de la caspasa-3 mediante el siguiente protocolo: se lisan las células tratadas con anticuerpos en placas de 96 cavidades en 120 µl de solución amortiguadora de lisis 1x (1,67mM Hepes, pH 7,4, 7mM KCl, 0,83mM $MgCl_2$, 0,11mM EDTA, 0,11mM EGTA, 0,57% CHAPS, 1mM DTT, tableta cóctel de inhibidores de proteasa 1x; libre de EDTA; Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ) a temperatura ambiente con agitación durante 20 minutos. Después de la lisis celular, se agregan 80 µl de una solución amortiguadora para la reacción de la

caspasa-3 (48mM Hepes, pH 7,5, 252mM sacarosa, 0,1% CHAPS, 4mM DTT, y 20 μM del sustrato Ac-DEVD-AMC; Biomol Research Labs, Inc., Plymouth Meeting, PA) y se incuban las placas durante 2 horas a 37°C. Las placas se leen en un Contador 1420 VICTOR Multirótulo (Perkin Elmer Life Sciences, Downers Grove, IL) usando las siguientes parámetros: excitación= 360/40, emisión= 460/40. Un incremento en las unidades de fluorescencia de las células tratadas con anticuerpos, relativo a las células tratadas con anticuerpo control de isotipo es indicativo de apoptosis.

Ejemplo 1.1.2.F: Inhibición de la activación de receptores mediante construcciones de anticuerpos o DVD-Ig *In Vitro*

[0470] Los anticuerpos parentales o DVD-Ig que se unen a receptores celulares o sus ligandos se pueden analizar en cuanto a su inhibición de activación de receptores. Se diluyen los anticuerpos parentales o DVD-Ig en D-PBS-BSA (solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco con BSA 0,1%) y se agregan a células tumorales humanas en concentraciones finales de 0,01 μg/ml a 100 μg/ml 180μL. Las placas se incubaron a 37 °C en una atmósfera húmeda, 5% de CO_2 durante 1 hora. Se agregaron factores de crecimiento (EGF) a una concentración final de 1-100 ng/ml (20 μl) a las células durante 5-15 minutos para estimular la autofosforilación del receptor (EGFR). Las cavidades sin tratamiento con anticuerpo se usaron como controles de 0% de inhibición en tanto se consideró que las cavidades sin factor de crecimiento mostraban un 100% de inhibición. Los lisados celulares se obtuvieron por incubación con solución amortiguadora de extracción (Tris 10 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, ortovanadato de sodio 1 mM, Triton X-100 1%, glicerol 10%, SDS 0,1% y cóctel de inhibidor de

proteasa). En estos lisados celulares el fosfo-EGFR se determinó usando el conjunto de elementos de ELISA para p-EGFR de R&D Systems (N° DYC1095, Minneapolis, MN) de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

***Ejemplo 1.1.2.G*: Eficacia de un anticuerpo o DVD-Ig monoclonal humanizado por sí mismo o en combinación con quimioterapia en el crecimiento de xenotransplantes de carcinoma humano (metástasis ortotópica, o espontánea, flanco subcutáneo)**

[0471] Las células cancerígenas humanas se crecen *in vitro* hasta 99% viabilidad, 85% confluencia en botellas para cultivo tisular. Se marcan en la oreja y afeitan ratones SCID hembra o macho (Charles Rivers Labs) de 19-25 gramos. Se inoculan entonces los ratones en forma subcutánea en el flanco derecho con 0,2 ml de 2 x 10^6 células tumorales humanas (1:1 Matrigel) en el día 0 del estudio. Se inicia la administración (IP, Q3D/ semana) del vehículo (PBS), anticuerpo humanizado, y/o quimioterapia después de que los ratones son agrupados por tamaño en jaulas separadas con un volumen de tumor promedio de aproximadamente 150 a 200 mm^3. Los tumores se miden con un par de calibres dos veces por semana comenzando aproximadamente el día 10 luego de la inoculación y los volúmenes de los tumores se calculan de acuerdo a la fórmula $V = L \times W^2/2$ (V: volumen, mm^3; L: longitud, mm; W: ancho, mm). Se observó reducción del volumen tumoral en los animales tratados con mAb solo o en combinación con quimioterapia respecto a los tumores en animales que recibieron solo el vehículo o un mAb control de igual isotipo.

***Ejemplo 1.1.2.H:* Unión de anticuerpos monoclonales a la superficie de líneas celulares de tumores humanos evaluada por citometría de flujo**

[0472] Se cosecharon líneas celulares estables que sobreexpresan un antígeno de la superficie celular de interés o líneas celulares de tumores humanos de los frascos de cultivo tisular y se volvieron a suspender en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) que contiene suero fetal bovino 5% (PBS/FBS). Antes de la tinción, las células tumorales humanas se incubaron sobre hielo con IgG humana (100 µl) 5 µg/ml en PBS/FCS. Se incubaron 1-5 x 10^5 células con anticuerpo o DVD-Ig (2 µg/ml) en PBS/FBS durante 30-60 minutos sobre hielo. Las células se lavaron dos veces y se agregaron 100 µl de anti-IgG humana F(ab')2 de cabra, Fcγ-ficoeritrina (dilución 1:200 en PBS) (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Cat. N° 109-116-170). Después de 30 minutos de incubación sobre hielo, las células se lavaron dos veces y se volvieron a suspender en PBS/FBS. La fluorescencia se midió usando un equipo Becton Dickinson FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA).

Ejemplo 1.1.2.I: Unión de anticuerpos monoclonales a la superficie de células NK activadas evaluada por citometría de flujo

[0473] Se plaquearon células NK activadas a 0,5x10^5 células/cavidad en una placa de 96 cavidades de fondo redondo. Los anticuerpos y DVD-Igs se diluyeron a 10 µg/ml en solución FACS (1% FBS en PBS pH 7,4). El sobrenadante se eliminó de las células y se agregaron 30 µl de anticuerpos diluidos o DVD-Igs a las cavidades. Las células se incubaron con los anticuerpos a 4°C durante 30 minutos. Luego de la incubación, las células se lavaron tres veces con 150 µL de solución FACS. Las células se resuspendieron en 50 µL de solución FACS con 1:125 de $F(Ab')_2$ conjugado con R-PE anti- IgG humana diluido (Jackson ImmunoResearch, West Grove,

PA, Cat.#109-116-170), anti-CD56-APC (eBioscience, San Diego, CA, Cat.#17-0569), o anti-CD3-488 (eBioscience, San Diego, CA, Cat.#53-0037) y se incubaron a 4°C durante 30 minutos. Las células se lavaron tres veces, y finalmente se resuspendieron en 100 µl de solución FACS. Las muestras se corrieron en una máquina FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA). Las configuraciones de FACSCalibur para FL1, FL2, y FL4 se ajustaron de modo tal que una muestra control no tratada con anticuerpo tuvo un GMFI de 3. Las muestras experimentales se corrieron posteriormente. Se usó el programa de computación FlowJo (Treestar, Inc, Ashland, OR) para analizar los datos y determinar GMFI de R-PE en células vivas, CD56 positivo como se designó por una compuerta de dispersión frontal y lateral.

Ejemplo 1.1.2.J: Unión de anticuerpos monoclonales a la superficie de líneas celulares de tumores humanos evaluada por citometría de flujo usando FACS Canto

[0474] Se cosecharon líneas celulares estables que sobreexpresan un antígeno de la superficie celular de interés o líneas celulares de tumores humanos de los frascos de cultivo tisular y se volvieron a suspender en solución amortiguadora fosfato salina (PBS) que contiene suero fetal bovino 5% (PBS/FBS). Antes de la tinción, las células tumorales humanas se incubaron sobre hielo con IgG humana (100 µl) 5 µg/ml en PBS/FCS. Se incubaron 1-5 x 10^5 células con anticuerpo o DVD-Ig (2 µg/ml) en PBS/FBS durante 30-60 minutos sobre hielo. Las células se lavaron dos veces y se agregaron 100 µl de anti-IgG humana F(ab')2 de cabra, Fcγ-Dylight488 (dilución 1:200 en PBS) (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Cat. N° 109-486-098). Después de 30 minutos de incubación sobre hielo, las células se lavaron dos veces y se

volvieron a suspender en PBS/FBS. La fluorescencia se midió usando un equipo Becton Dickinson FACSCanto (Becton Dickinson, San Jose, CA).

Ejemplo 1.1.2.K: Bioensayo y ensayo de neutralización con IL-1α/β

[0475] Se plaquearon células MRC5 a 1,5-2 x 10^4 células por cavidad en un volumen de 100 µl y se incubaron durante la noche a 37°C, 5% de CO_2. Se preparó una solución madre de trabajo 20 µg/ml de anticuerpo (concentrado 4x) en medio MEM completo. Se realizó una dilución en serie de ocho puntos (5 µg/ml-0,0003 µg/ml) en medio MEM completo en placas de dilución Marsh. Se agregaron sesenta y cinco ul/cavidad de cada dilución de anticuerpo por cuadruplicado a una placa con fondo en V de 96 cavidades (Costar N° 3894) y 65 µl de una solución 200 pg/ml de IL-1α o IL-1β o 65 µl de una solución mixta que contiene una solución 50 pg/ml de ambas IL-1α e IL-1β. En las cavidades control se introdujeron 65 µl de IL-1α o IL-1β 200 pg/ml o de una mezcla de IL-1α/β 50 pg/ml (concentrada 4x) más 65 µl de medio MEM y en las cavidades control de medio se introdujeron 130 µl de medio. Después de una hora de incubación, se agregaron 100 µl de la mezcla de Ab/Ag a las células MRC5. El volumen de todas las cavidades era de 200 µl. Todos los reactivos de la placa se concentraron luego a 1x. Después de 16-20 horas de incubación, se transfirió el contenido de las cavidades (150 µl) a una placa de fondo redondo de 96 cavidades (Costar N° 3799) y se colocaron en un congelador a –20°C. Se evaluaron los niveles de hIL-8 en los sobrenadantes usando un conjunto de elementos para ELISA de hIL-8 humana (R&D Systems, Minneapolis, MN) o de MSD hIL-8 (conjunto de elementos para quimioluminiscencia). La potencia de neutralización se determinó calculando el porcentaje de inhibición con relación al valor control de IL-1α, de IL-1β o de IL-1α/β solamente. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5: Ensayo de neutralización de IL-1β con el anticuerpo parental contra IL-1β y construcciones de DVD-Ig

ID del anticuerpo parental o DVD-Ig	Dominio variable N-terminal (VD)	Dominio variable C-terminal (VD)	EC_{50} del ensayo de neutralización de IL-1β con el VD N-terminal, nM	EC_{50} del ensayo de neutralización de IL-1β con el VD C-terminal, nM
AB268	IL-1B (sec. 1)		0.0098	
AB269	IL-1B (sec. 2)		0.0019	
AB270	IL-1B (sec. 3)		0.2448	
AB271	IL-1B (sec. 4)		0.3080	
AB272	IL-1B (sec. 5)		0.2982	
DVD1262	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	0.0164	-
DVD1263	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	-	19.9650
DVD1264	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	0.1205	-
DVD1265	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	-	0.9248
DVD1266	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	0.3274	-
DVD1267	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	-	>40
DVD1268	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	0.1459	-
DVD1269	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	-	>45
DVD1270	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	0.2652	-
DVD1271	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	-	>30
DVD1272	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	0.0139	-
DVD1273	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	-	18.4350
DVD1274	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	0.0068	-
DVD1275	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	-	1.9160
DVD1276	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	0.1683	-
DVD1277	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	-	>20
DVD1278	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	0.1454	-
DVD1279	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	-	>200
DVD1280	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	0.1488	-
DVD1281	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	-	>150
DVD1282	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	0.0091	-
DVD1283	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	-	7.6090
DVD1284	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	0.0065	-
DVD1285	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	-	1.2680
DVD1286	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	0.1647	-
DVD1287	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	-	>50
DVD1288	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	0.2124	-
DVD1289	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	-	18.8000

DVD1290	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	0.2523	-
DVD1291	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	-	>100
DVD1589	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	0.0068	-
DVD1590	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	-	1.5970
DVD1591	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	0.0023	-
DVD1592	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	-	0.1093
DVD1593	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	0.1840	-
DVD1594	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	-	9.0950
DVD1595	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	0.2041	-
DVD1596	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	-	3.4390
DVD1597	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	0.3259	-
DVD1598	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	-	11.9100
DVD1599	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	0.0048	-
DVD1600	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	-	0.7940
DVD1601	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	0.0036	-
DVD1602	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	-	0.1330
DVD1603	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	0.0803	-
DVD1604	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	-	2.0270
DVD1605	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	0.2417	-
DVD1606	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	-	1.6260
DVD1607	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	0.4554	-
DVD1608	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	-	4.2460
DVD1609	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	0.0038	-
DVD1610	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	-	1.0000
DVD1611	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	0.0041	-
DVD1612	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	-	0.1532
DVD1613	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	0.2464	-
DVD1614	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	-	0.8015
DVD1615	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	0.1907	-
DVD1616	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	-	1.1220
DVD1617	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	0.2471	-
DVD1618	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	-	2.7500
DVD1619	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	0.1385	-
DVD1620	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	-	17.43
DVD1621	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	0.01139	-
DVD1622	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	-	3.915
DVD1623	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	0.1595	-
DVD1624	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	-	>20
DVD1625	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	0.5217	-
DVD1626	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	-	17.44
DVD1627	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	0.6208	-
DVD1628	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	-	5.85

DVD1629	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	0.01264	-
DVD1630	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	-	9.383
DVD1631	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	0.00417	-
DVD1632	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	-	0.438
DVD1633	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	0.3712	-
DVD1634	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	-	>12
DVD1635	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	0.2402	-
DVD1636	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	-	27.12
DVD1637	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	0.5522	-
DVD1638	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	-	>20
DVD1639	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	0.01131	-
DVD1640	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	-	2.849
DVD1641	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	0.07861	-
DVD1642	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	-	0.6281
DVD1643	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	0.465	-
DVD1644	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	-	1.085
DVD1645	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	0.4169	-
DVD1646	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	-	20.65
DVD1647	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	0.1519	-
DVD1648	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	-	16.16

[0476] Todas las DVD-Ig que contienen VD de AB268, AB269, AB270, AB271, o AB272 ya sea en posición N-terminal o C-terminal, mostraron neutralización en el ensayo de inhibición de MRC5 IL-1Iα/β.

Ejemplo 1.1.2.L: Bioensayo y ensayo de neutralización con IL-17

[0477] La línea celular HS27 humana (ATCC N° CRL-1634) secreta IL-6 como respuesta a IL-17. La secreción de IL-6 inducida por IL-17 es inhibida por anticuerpos neutralizantes anti-IL-17 (Véase, por ejemplo, J. Immunol. 155:5483-5486, 1995 o Cytokine 9:794-800, 1997).

[0478] Las células HS27 se mantienen en medio de ensayo (medio DMEM rico en glucosa (Gibco N° 11965) con suero fetal bovino 10% (Gibco N° 26140), L-glutamina 4 mM, piruvato de sodio 1 mM, penicilina G (100 U/500 ml) y estreptomicina (100 µg/500 ml)). Las células se cultivaron en frascos T150 hasta una confluencia del 80-90% aproximadamente el día del ensayo. La IL-

17 humana (R&D Systems, N° 317-IL/CF) se reconstituyó en PBS estéril sin Ca^{2+} y Mg^{2+} guardado congelado, recién descongelado para su uso y se diluyó a 40 ng/ml (4X) en medio de ensayo. Se efectuó una dilución en serie de los anticuerpos en una placa separada (concentraciones 4X), se mezclaron con un volumen igual de hu IL-17 40 ng/ml (4X) y se incubaron a 37°C durante 1 hora. Las células HS27 (típicamente 20.000 células aproximadamente en 50 µl de medio de ensayo) se agregaron a cada cavidad de una placa para cultivo tisular de fondo plano de 96 cavidades (Costar N° 3599), seguido por la adición de 50 µl del anticuerpo preincubado más la mezcla de IL-17. La concentración final de IL-17 es de 10 ng/ml. Las células se incubaron durante 24 horas aproximadamente a 37°C. Luego se recolectaron los sobrenadantes de medio. El nivel de neutralización de IL-17 se midió determinando la cantidad de IL-6 en el sobrenadante usando un conjunto de elementos comercial Meso Scale Discovery de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Los valores de IC_{50} se obtuvieron usando el ajuste de la pendiente variable del logaritmo de anticuerpos versus la cantidad de IL-6 (Tabla 6).

Tabla 6: Ensayo de neutralización de IL-17 con el anticuerpo parental contra IL-17 y construcciones de DVD-Ig

ID del anticuerpo parental o DVD-Ig	Dominio variable N-terminal (VD)	Dominio variable C-terminal (VD)	EC_{50} del ensayo de neutralización de IL-17 con el VD N-terminal, nM	EC_{50} del ensayo de neutralización de IL-17 con el VD C-terminal, nM
AB273	IL-17 (sec. 1)		0.0161	
AB274	IL-17 (sec. 2)		0.0020	
AB275	IL-17 (sec. 3)		0.0032	
DVD1262	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0162
DVD1263	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	0.0052	-
DVD1264	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0084

DVD1265	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	0.0028	-
DVD1266	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0150
DVD1267	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	0.0109	-
DVD1268	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0034
DVD1269	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	0.0082	-
DVD1270	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0407
DVD1271	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	0.0109	-
DVD1272	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	-	0.3463
DVD1273	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	0.0013	-
DVD1274	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)		1.081
DVD1275	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	0.0006	-
DVD1276	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	-	1.207
DVD1277	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	0.0092	-
DVD1278	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	-	0.3456
DVD1279	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	0.0052	-
DVD1280	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	-	0.2564
DVD1281	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	0.0027	-
DVD1282	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	-	>20
DVD1283	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	0.0238	-
DVD1284	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	-	>20
DVD1285	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	0.0021	-
DVD1286	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	-	0.2587
DVD1287	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	0.0035	-
DVD1288	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	-	0.1113
DVD1289	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	0.0960	-
DVD1290	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	-	0.0181
DVD1291	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	0.0062	-
DVD1589	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0011
DVD1590	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	0.0016	-
DVD1591	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0393
DVD1592	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	0.0117	-
DVD1593	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0010
DVD1594	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	0.0025	-
DVD1595	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0019
DVD1596	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	0.0007	-
DVD1597	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0008
DVD1598	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	0.0053	-
DVD1599	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	-	0.0504
DVD1600	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	0.0055	-
DVD1601	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	-	0.0264
DVD1602	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	0.0033	-
DVD1603	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	-	0.0407

DVD1604	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	0.0031	-
DVD1605	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	-	0.0082
DVD1606	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	0.0188	-
DVD1607	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	-	0.0031
DVD1608	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	0.0082	-
DVD1609	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	-	0.1728
DVD1610	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	0.0046	-
DVD1611	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	-	0.3001
DVD1612	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	0.0238	-
DVD1613	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	-	0.1013
DVD1614	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	0.0142	-
DVD1615	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	-	0.0610
DVD1616	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	0.0062	-
DVD1617	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	-	0.0424
DVD1618	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	0.0045	-
DVD1619	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0345
DVD1620	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	0.0067	-
DVD1621	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0397
DVD1622	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	0.0083	-
DVD1623	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0238
DVD1624	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	0.0042	-
DVD1625	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0076
DVD1626	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	0.0064	-
DVD1627	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	-	0.0586
DVD1628	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	0.0163	-
DVD1629	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	-	0.3595
DVD1630	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	0.0041	-
DVD1631	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	-	0.4604
DVD1632	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	0.0065	-
DVD1633	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	-	0.1463
DVD1634	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	0.0241	-
DVD1635	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	-	0.1273
DVD1636	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	0.0075	-
DVD1637	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	-	0.0271
DVD1638	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	0.0069	-
DVD1639	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	-	2.613
DVD1640	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	0.0061	-
DVD1641	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	-	1.874
DVD1642	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	0.0043	-
DVD1643	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	-	0.1206
DVD1644	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	0.0122	-
DVD1645	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	-	0.1497

DVD1646	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	0.0082	-
DVD1647	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	-	0.3398
DVD1648	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	0.0089	-

[0479] Todas las DVD-Ig que contienen VD de AB273, AB274, o AB275 ya sea en posición N-terminal o C-terminal, mostraron neutralización en el ensayo de neutralización de IL-17.

Ejemplo 1.2: Generación de anticuerpos monoclonales parentales a un antígeno humano de interés

[0480] Los mAbs parentales de ratón capaces de unirse y neutralizar un antígeno humano de interés y una variante del mismo se obtienen de la siguiente manera:

Ejemplo 1.2.A: Inmunización de ratones con un antígeno humano de interés

[0481] Se inyectaron 20 microgramos de un antígeno humano recombinante purificado (por ejemplo, IGF1.2) mezclado con adyuvante de Freund completo con el adyuvante Immunoeasy (Qiagen, Valencia, CA) por vía subcutánea en cinco ratones Balb/C de 6-8 semanas, cinco ratones C57B/6 y cinco ratones AJ el Día 1. Los días 24, 38 y 49, se inyectaron veinte microgramos de una variante de antígeno humano recombinante purificado mezclado con adyuvante de Freund incompleto adyuvante Immunoeasy por vía subcutánea en los mismos ratones. El día 84 o el día 112 o el día 144, los ratones reciben inyecciones por vía intravenosa con 1 µg del antígeno humano recombinante purificado de interés.

Ejemplo 1.2.B: Generación de un hibridoma

[0482] Se fusionaron los esplenocitos obtenidos de los ratones inmunizados que se describen en el Ejemplo 1.2.A con células SP2/O-Ag-14 a

una relación de 5:1 de acuerdo con el método establecido que se describe en Kohler, G. y Milstein (1975), Nature, 256:495 para generar hibridomas. Los productos de fusión se plaquean en medio de selección que contiene azaserina e hipoxantina en placas de 96 cavidades a una densidad de 2,5x106 células de bazo por cavidad. Siete a diez días después de la fusión, se observan colonias de hibridomas macroscópicas. El sobrenadante de cada cavidad que contiene colonias de hibridomas fue evaluado en un ELISA por la presencia del anticuerpo contra el antígeno de interés (según se describe en el Ejemplo 1.1.1). Los sobrenadantes que muestran una actividad específica del antígeno son evaluados luego por su actividad (como se describe en los ensayos del Ejemplo 1.1.2), por ejemplo, la capacidad para neutralizar el antígeno de interés en un bioensayo tal como el que se describe en el Ejemplo 1.1.2).

Ejemplo 1.2.C: Identificación y caracterización de anticuerpos monoclonales parentales contra un antígeno humano blanco de interés

Ejemplo 1.2.C.1: Análisis de la actividad neutralizante del anticuerpo monoclonal parental

[0483] Los sobrenadantes de los hibridomas son evaluados por la presencia de anticuerpos parentales que se unen a un antígeno de interés, generados de acuerdo con los Ejemplos 1.2.A y 1.2.B, y que son una variante del antígeno de interés (“variante de antígeno”). Los sobrenadantes con anticuerpos positivos en ambos ensayos son evaluados luego por su potencia de neutralización del antígeno, por ejemplo, en el bioensayo con citoquinas del Ejemplo 1.1.2.I. Los hibridomas productores de anticuerpos con valores de IC50 en el bioensayo menores que 1000 pM, en una realización menores que 100 pM, son llevados a escala y clonados por dilución limitante. Las células de

hibridoma se expanden en un medio que contiene suero fetal bovino bajo en IgG 10% (Hyclone N° SH3015 1, Logan, UT.). En promedio, se cosechan 250 ml de cada sobrenadante de hibridoma (derivado de una población clonal), se concentran y se purifican por cromatografía de afinidad con proteína A, según se describe en Harlow, E. y Lane, D. 1988 "Antibodies: A Laboratory Manual". La capacidad de los mAbs purificados para inhibir la actividad de su antígeno blanco se determina, por ejemplo, usando el bioensayo con citoquinas que se describe en el Ejemplo 1.1.2.

Ejemplo 1.2.C.2: Análisis de la reactividad cruzada del anticuerpo monoclonal parental con el antígeno blanco de interés de macaco

[0484] Para determinar si los mAbs seleccionados que se describen en la presente reconocen al antígeno de interés de macaco, se conduce un análisis con BIACORE como se describe en la presente (Ejemplo 1.1.1.B) usando un antígeno blanco recombinante de macaco. Además, también se pueden medir las potencias de neutralización de los mAbs contra antígenos recombinantes de macaco de interés en el bioensayo con citoquinas (Ejemplo 1.1.2.A). Los mAbs con una buena reactividad cruzada con macacos (en una realización, dentro de 5 veces la reactividad para el antígeno humano) son seleccionados para una futura caracterización.

Ejemplo 1.2.D: Determinación de la secuencia de aminoácidos de la región variable para cada anticuerpo monoclonal anti-humano de murinos

[0485] El aislamiento de los ADNc, la expresión y la caracterización de los mAbs anti-humanos de ratón recombinantes se conducen de la siguiente manera. Para cada determinación de secuencia de aminoácidos, se aislan aproximadamente 1 x 106 células de hibridoma por centrifugación y se

procesaron para aislar el ARN total con Trizol (Gibco BRL/Invitrogen, Carlsbad, CA.) según las instrucciones del proveedor. El ARN total es sometido a síntesis de la primera cadena de ADN usando el sistema de síntesis de la primera cadena SuperScript (Invitrogen, Carlsbad, CA) según las instrucciones del proveedor. Se usa Oligo(dT) como cebador para la síntesis de la primera cadena para seleccionar el ARN poli(A)*. El producto de ADNc de la primera cadena se amplifica luego por PCR con cebadores diseñados para la amplificación de regiones variables de inmunoglobulina de murinos (Ig-Primer Sets, Novagen, Madison, WI). Los productos de la PCR se resuelven sobre un gel de agarosa, se recortaron, purificaron y luego se subclonaron con el conjunto de elementos para clonación TOPO en el vector pCR2.1-TOPO (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se transformaron en E. coli TOP10 químicamente competente (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se conduce una PCR de colonias con los transformantes para identificar los clones que contienen al inserto. Se aísla el ADN plásmido de los clones que contienen al inserto usando un conjunto de elementos QIAprep Miniprep (Qiagen, Valencia, CA). Los insertos en los plásmidos se secuencian en ambas cadenas para determinar las secuencias de ADN de la cadena variable pesada o variable liviana usando los cebadores M13 directo y M13 inverso (Fermentas Life Sciences, Hanover MD). Se identifican las secuencias de las cadenas pesada variable y liviana variable de los mAbs. En una realización, los criterios de selección para un panel de los principales mAbs para el desarrollo del paso siguiente (humanización) incluyen los que se indican a continuación:

- El anticuerpo no contiene ningún sitio de glicosilación N-ligado (NXS), excepto del sitio estándar en CH2

- El anticuerpo no contiene ninguna cisteína adicional además de las cisteínas normales en cada anticuerpo
- La secuencia del anticuerpo se alinea con las secuencias de la línea germinal humana más cercana para VH y VL y se debería comprobar la presencia de cualquier aminoácido no habitual en otros anticuerpos humanos naturales
- La glutamina N-terminal (Q) se cambia por ácido glutámico (E) si no afecta la actividad del anticuerpo. Esto reducirá la heterogeneidad debido a una ciclación de Q
- El clivaje eficiente de la secuencia señal se confirma mediante espectrofotometría de masa. Esto se puede efectua con material de células COS o de células 293
- Se compreuba el riesgo de desamidación de Asn en la secuencia de la proteína que podría dar como resultado una pérdida de actividad
- El anticuerpo tiene un bajo nivel de agregación
- El anticuerpo tiene una solubilidad >5-10 mg/ml (en fase de investigación); >25 mg/ml
- El anticuerpo tiene un tamaño normal (5-6 nm) determinado por dispersión de luz dinámica (DLS)
- El anticuerpo tiene una heterogeneidad de carga baja
- El anticuerpo no presenta liberación de citoquinas (véase el Ejemplo 1.1.2.B)
- El anticuerpo tiene especificidad por la citoquina pretendida (véase el Ejemplo 1.1.2.C)
- El anticuerpo no presenta una reactividad cruzada con tejidos

inesperada (véase el Ejemplo 1.1.2.D)

- El anticuerpo tiene similitud entre la reactividad cruzada con tejidos de humanos y macacos (véase el Ejemplo 1.1.2.D)

Ejemplo 1.2.2: Anticuerpos parentales recombinantes humanizados

Ejemplo 1.2.2.1: Construcción y expresión de anticuerpos parentales anti-humanos recombinantes quiméricos

[0486] El ADN que codifica la región constante de la cadena pesada de los mAbs parentales anti-humanos de murinos se reemplaza por un fragmento de ADNc que codifica la región constante de la IgG1 humana que contiene 2 mutaciones de aminoácidos en la región bisagra por recombinación homóloga en bacterias. Estas mutaciones comprenden un cambio de leucina por alanina en la posición 234 (numeración EU) y un cambio de leucina por alanina en la posición 235 (Lund et al., 1991, J. Immunol., 147:2657). La región constante de la cadena liviana de cada una de estos anticuerpos se reemplaza por una región constante kappa humana. Se expresan anticuerpos quiméricos de longitud completa en células COS por co-transfección de los ADNc quiméricos de la cadena pesada y liviana ligados en el plásmido de expresión pBOS (Mizushima y Nagata, Nucleic Acids Research 1990, Vol 18, págs. 5322). Los sobrenadantes celulares que contienen el anticuerpo recombinante quimérico se purifican por cromatografía en Proteína A Sepharose y el anticuerpo unido se eluye por adición de solución amortiguadora ácida. Los anticuerpos se neutralizan y dializan en PBS.

[0487] El ADNc de la cadena pesada que codifica el mAb quimérico se co-transfecta con el ADNc quimérico de la cadena liviana (ambos ligados en el vector pBOS) en las células COS. El sobrenadante celular que contiene al

anticuerpo recombinante quimérico se purifica por cromatografía en Proteína A Sepharose y el anticuerpo unido se eluye por adición de solución amortiguadora ácida. Los anticuerpos se neutralizan y dializan en PBS.

[0488] Los mAbs parentales anti-humanos quiméricos purificados son evaluados luego por su capacidad de unión (por Biacore) y por su actividad funcional, por ejemplo, para inhibir la producción inducida por citoquinas de la IgE como se describe en los Ejemplos 1.1.1 y 1.1.2. Los mAbs quiméricos que conservan la actividad de los mAbs parentales de hibridomas se seleccionan para su futuro desarrollo.

Ejemplo 1.2.2.2: Construcción y expresión de anticuerpos parentales anti-humanos humanizados

Ejemplo 1.2.2.2.A: Selección de marcos de trabajo de anticuerpos humanos

[0489] Cada secuencia genética de las cadenas pesada variable y liviana variable de murinos se alineó por separado contra 44 secuencias de la cadena pesada variable de inmunoglobulina de línea germinal humana o 46 secuencias de la cadena liviana variable de inmunoglobulina de línea germinal humana (derivadas del sitio web Ig Blast de NCBI en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/igblast/retrieveig.html.) usando el software Vector NTI.

[0490] La humanización se basa en la homología de secuencia de aminoácidos, análisis de agrupaciones de CDR, frecuencia de uso entre anticuerpos humanos expresados e información disponible acerca de las estructuras cristalinas de los anticuerpos humanos. Teniendo en cuenta los posibles efectos sobre la unión al anticuerpo, el apareamiento de VH-VL y otros

factores, se mutan residuos de murinos por residuos humanos cuando los residuos de marcos de trabajo de murinos y humanos son diferentes, con una pocas excepciones. Se diseñan estrategias de humanización adicionales sobre la base de un análisis de las secuencias de anticuerpo de línea germinal humanas, o un subgrupo de las mismas, que tuvieran un alto grado de homología, es decir, similitud de secuencia, con la secuencia de aminoácidos real de las regiones variables del anticuerpo de murinos.

[0491] Se usa modelación por homología para identificar residuos únicos para las secuencias de anticuerpos murinos que según ha predicho serian críticas para la estructura del sitio de combinación del anticuerpo (las CDR). La modelación por homología es un método computado con el cual se generan coordenadas tridimensionales aproximadas para una proteína. La fuente de las coordenadas iniciales y los lineamientos para su refinamiento posterior es una segundo proteína, la proteína de referencia, para la cual se conocen las coordenadas tridimensionales y cuya secuencia está relacionada con la secuencia de la primera proteína. La relación entre las secuencias de las dos proteínas se usa para generar una correspondencia entre la proteína de referencia y la proteína para la cual se desean las coordenadas, la proteína blanco. Las secuencias primarias de las proteínas de referencia y blanco se alinean con las coordenadas de las porciones idénticas de las dos proteínas transferidas directamente de la proteína de referencia a la proteína blanco. Las coordenadas de las porciones no coincidentes de las dos proteínas, por ejemplo, de mutaciones, inserciones o supresiones de residuos, se construyen a partir de templados estructurales genéricos y refinados energéticamente para asegurar la consistencia con las coordenadas del modelo ya transferidas. Esta

estructura proteica computada puede refinarse aún más o se puede emplear directamente en estudios de modelación. La calidad de la estructura del modelo está determinada por la exactitud de la aseveración que las proteínas de referencia y blanco están relacionadas y la precisión con que se construye la alineación de las secuencias:

[0492] Para las mAbs, se usa una combinación de búsqueda BLAST e inspección visual para identificar las estructuras de referencia adecuadas. Se considera que una identidad de secuencia del 25% entre las secuencias de aminoácidos de referencia y blanco es el mínimo necesario para intentar un ejercicio de modelación por homología. Las alineaciones de secuencia se construyen manualmente y las coordenadas del modelo se generan con el programa Jackal (véase Petrey, D. et al. (2003) Proteins 53 (Supl. 6): 430–435).

[0493] Las secuencias primarias de las regiones de marco de trabajo de murinos y humanas de los anticuerpos seleccionados comparten una identidad significativa. Las posiciones de residuo que difieren son candidatos para la inclusión del residuo de murinos en la secuencia humanizada con el fin de retener la potencia de unión observada del anticuerpo murino. Se construye manualmente un listado de residuos de marco de trabajo que difieren entre las secuencias humanas y de murinos. En la Tabla 47 se muestran las secuencias de marco de trabajo elegidas para este estudio.

Tabla 7: Secuencias del dominio constante de la cadena pesada y del dominio constante de la cadena liviana de la IgG humana

Proteína	SEQ ID N°	Secuencia
		123456789**0**123456789**0**123456789**0**123456789**0**1
Región constante hIgG1 de tipo salvaje	**46**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC

		PAPE**LL**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Región constante hIgG1 mutante	**47**	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPE**AA**GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
Región constante de Kappa Ig	**48**	TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSK ADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Región constante de Lambda Ig	**49**	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVT VAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTP EQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0494] La probabilidad con que un residuo de marco de trabajo dado afectará las propiedades de unión del anticuerpo depende de su proximidad a los residuos de la CDR. Por ello, usando las estructuras del modelo, se clasifican los residuos que difieren entre las secuencias de murinos y humanas de acuerdo con su distancia de cualquier átomo en las CDR. Aquellos residuos que caen dentro de los 4,5 Å de cualquier átomo de la CDR se identifican como los más importantes y se recomiendan como candidatos para la retención del residuo murino en el anticuerpo humanizado (es decir, una retro-mutación).

[0495] Los anticuerpos humanizados construidos in silico se construyen usandoligonucleótidos. Para cada ADNc de la región variable, se diseñan 6 oligonucleótidos de 60-80 nucleótidos cada uno para que se superpusieran entre sí en 20 nucleótidos por el extremo 5' y/o 3’ de cada oligonucleótido. En una reacción de alineación, se combinan los 6 oligonucleótidos, se llevan a ebullición y se alinean en la presencia de dNTP. Se agrega el fragmento

grande de ADN polimerasa I (Klenow) (New England Biolabs N° M0210, Beverley, MA.) para rellenar los huecos de aproximadamente 40 bp entre los oligonucleótidos superpuestos. Se conduce una PCR para amplificar todo el gen de la región variable usando dos cebadores más externos que contienen secuencias que se proyectan complementarias de los múltiples sitios de clonación en un vector pBOS modificado (Mizushima, S. y Nagata, S., (1990) Nucleic Acids Res. 18:17). Los productos de la PCR derivados de cada ensamblaje de ADNc se separan sobre un gel de agarosa, y se recorta y purifica la banda correspondiente al tamaño predicho de ADNc de la región variable. La región pesada variable se inserta en-marco sobre un fragmento de ADNc que codifica la región constante de la IgG1 humana que contiene 2 mutaciones de aminoácidos en la región bisagra por recombinación homóloga en bacterias. Estas mutaciones comprenden un cambio de leucina por alanina en la posición 234 (numeración EU) y un cambio de leucina por alanina en la posición 235 (Lund et al. (1991) J. Immunol. 147:2657). La región variable de la cadena liviana se inserta en-marco con la región constante kappa humana por recombinación homóloga. Se aíslan las colonias bacterianas y se extrae el ADN plásmido; los insertos de ADNc se secuencian por completo. Las cadenas pesada y liviana humanizadas correctas correspondientes a cada anticuerpo se co-transfectan en células COS para producir de forma transiente anticuerpos anti-humanos de longitud completa humanizados. Los sobrenadantes celulares que contienen el anticuerpo recombinante quimérico se purifican por cromatografía en Proteína A Sepharose y el anticuerpo unido se eluye por adición de solución amortiguadora ácida. Los anticuerpos se neutralizan y dializan en PBS.

Ejemplo 1.2.2.3: Caracterización de los anticuerpos humanizados

[0496] La capacidad de los anticuerpos humanizados purificados para inhibir una actividad funcional se determina, por ejemplo, usando el bioensayo con citoquinas que se describe en los Ejemplos 1.1.2.A. Las afinidades de unión de los anticuerpos humanizados con el antígeno humano recombinante se determinan usando medición por resonancia de plasmón superficial (Biacore®) como se describe en el Ejemplo 1.1.1.B. Se califican los valores de IC50 de los bioensayos y la afinidad de los anticuerpos humanizados. Los mAbs humanizados que conservan por completo la actividad de los mAbs parentales de hibridomas se seleccionan como candidatos para su futuro desarrollo. Los 2-3 mAbs humanizados superiores más favorables se caracterizan por completo.

Ejemplo 1.2.2.3.A: Análisis farmacocinético de los anticuerpos humanizados

[0497] Se realizan estudios farmacocinéticos en ratas Sprague-Dawley y monos macaco. Las ratas macho y hembra y los monos macaco reciben dosis por vía intravenosa o subcutánea que consiste de una sola dosis de mAb 4 mg/kg y las muestras se analizan usando ELISA de captura de antígeno y los parámetros farmacocinéticos se determinan mediante análisis no compartimentalizado. Brevemente, se recubren placas para ELISA con anticuerpo anti-biotina de cabra (5 mg/ml, 4 °C, durante la noche), se bloquean con Superblock (Pierce) y se incuban con antígeno humano biotinilado a 50 ng/ml en Superblock TTBS 10% a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyen en serie las muestras de suero (suero 0,5%, Superblock en TTBS 10%) y se incuban sobre la placa durante 30 minutos a temperatura ambiente. La

detección se efectúa con anticuerpo anti-humano de cabra marcado con HRP y las concentraciones se determinan con la ayuda de curvas estándar usando el ajuste logístico de cuatro parámetros. Los valores de los parámetros farmacocinéticos se determinan con el modelo no compartimental usando el software WinNonlin (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Se seleccionan los mAbs humanizados con un buen perfil farmacocinético (T1/2 es de 8-13 días o mejor, con una baja depuración y excelente biodisponibilidad 50-100%).

Ejemplo 1.2.2.3.B: Análisis fisicoquímico y estabilidad *in vitro* de los anticuerpos monoclonales humanizados

Cromatografía por exclusión de tamaño

[0498] Los anticuerpos se diluyen hasta 2,5 mg/ml con agua y se analizan 20 ml con un sistema de HPLC Shimadzu usando una columna G3000 SWXL gel TSK (Tosoh Bioscience, N° cat. k5539-05k). Las muestras se eluyen de la columna con sulfato de sodio 211 mM, fosfato de sodio 92 mM, pH 7,0, a una velocidad de flujo de 0,3 ml/minuto. Las condiciones operativas del sistema de HPLC son como se indica a continuación:

Fase móvil:	Na_2SO_4 211 mM, $Na_2HPO_4*7H_2O$ 92 mM, pH 7,0
Gradiente:	Isocrático
Velocidad de flujo:	0,3 ml/minuto
Longitud de onda del detector:	280 nm
Temperatura del enfriador del muestreador automático :	4°C
Temperatura del horno de la columna:	Ambiente
Duración de la corrida:	50 minutos

Tabla 8: Pureza de los anticuerpos parentales y las construcciones de DVD-Ig determinada mediante cromatografía por exclusión de tamaño (SEC)

ID del anticuerpo parental o DVD-Ig	Dominio variable (VD) N-terminal	Dominio variable (VD) C-terminal	% de monómeros (pureza)
AB268	IL-1B (sec. 1)		99
AB269	IL-1B (sec. 2)		99
AB270	IL-1B (sec. 3)		90.6
AB271	IL-1B (sec. 4)		95.5
AB272	IL-1B (sec. 5)		93.1
AB273	IL-17 (sec. 1)		100
AB274	IL-17 (sec. 2)		70.7
AB275	IL-17 (sec. 3)		94.5
DVD1262	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	98.7
DVD1263	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	100
DVD1264	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	99
DVD1265	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	98.9
DVD1266	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	85.7
DVD1267	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	100
DVD1268	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	88.2
DVD1269	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	98
DVD1270	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	93.3
DVD1271	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	99.2
DVD1272	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	98.9
DVD1273	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	62.1
DVD1274	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	99.7
DVD1275	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	63.6
DVD1276	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	91
DVD1277	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	77.2
DVD1278	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	95.9
DVD1279	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	62.9
DVD1280	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	92
DVD1281	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	66.5
DVD1282	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	97.1
DVD1283	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	100
DVD1284	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	98.7
DVD1285	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	92.4
DVD1286	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	100
DVD1287	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	100
DVD1288	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	94.9
DVD1289	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	95.9
DVD1290	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	100
DVD1291	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	100

DVD1589	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	98.4
DVD1590	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	98.9
DVD1591	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	100
DVD1592	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	100
DVD1593	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	95.4
DVD1594	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	98.5
DVD1595	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	93
DVD1596	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	97.7
DVD1597	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	95.7
DVD1598	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	100
DVD1599	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	99.1
DVD1600	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	60.7
DVD1601	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	99.3
DVD1602	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	58
DVD1603	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	93.7
DVD1604	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	64.8
DVD1605	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	97.8
DVD1606	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	62.2
DVD1607	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	95.9
DVD1608	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	64.5
DVD1609	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	95.5
DVD1610	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	98.6
DVD1611	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	98
DVD1612	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	98.1
DVD1613	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	85.5
DVD1614	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	98.1
DVD1615	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	93.3
DVD1616	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	97.9
DVD1617	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	89.5
DVD1618	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	100
DVD1619	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	98.6
DVD1620	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	100
DVD1621	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	99.3
DVD1622	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	100
DVD1623	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	90.8
DVD1624	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	100
DVD1625	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	93.9
DVD1626	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	96.7
DVD1627	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	95.4
DVD1628	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	97.9
DVD1629	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	100
DVD1630	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	65.3
DVD1631	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	100
DVD1632	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	61.6
DVD1633	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	93.4
DVD1634	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	76.7

DVD1635	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	98.6
DVD1636	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	75.7
DVD1637	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	98.6
DVD1638	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	69.3
DVD1639	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	100
DVD1640	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	100
DVD1641	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	100
DVD1642	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	100
DVD1643	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	93.3
DVD1644	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	100
DVD1645	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	100
DVD1646	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	100
DVD1647	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	98.1
DVD1648	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	100

Las DVD-Ig mostraron un excelente perfil SEC, donde la mayoría de las DVD-Ig presentan >90% de monómeros. Este perfil de DVD-Ig es similar al observado para los anticuerpos parentales.

SDS-PAGE

[0499] Se analizan los anticuerpos por electroforesis en gel de poliacrilamida - sodio dodecil sulfato (SDS-PAGE) tanto bajo condiciones reductoras como no reductoras. Se usa el lote Adalimumab de AFP04C como un control. Para las condiciones reductoras, se mezclan las muestras 1:1 con la solución amortiguadora de la muestra de SDS-PAGE tris glicina 2X (Invitrogen, cat N° LC2676, lote N° 1323208) con 100 mM DTT, y se calientan a 60°C durante 30 minutos. Para las condiciones no reductoras, se mezclan las muestras 1:1 con la solución amortiguadora de la muestra y se calientan a 100°C durante 5 minutos. Las muestras reducidas (10 mg por calle) se cargan en un gel de tris-glicina 12% pre-moldeado (Invitrogen, cat N° EC6005box, lote N° 6111021), y las muestras no reducidas (10 mg por calle) se cargan en un gel de tris-glicina 8%-16% pre-moldeado (Invitrogen, cat N° EC6045box, lote N° 6111021). Véase Blue Plus 2 (Invitrogen, cat N°LC5925, lote N° 1351542) se usa como un marcador de peso molecular. Se corren los geles en una caja-celda de mini gel XCell SureLock (Invitrogen, cat N° EI0001) y se separan las proteínas aplicando primero un

voltaje de 75 para concentrar las muestras en el gel, seguido por un voltaje constante de 125 hasta que el frente de colorante alcanza la base del gel. La solución amortiguadora de corrida usada es la solución amortiguadora 1X tris glicina SDS, preparada a partir de una solución amortiguadora 10X tris glicina SDS (ABC, MPS-79-080106). Se tiñen los geles durante la noche con colorante azul coloidal (Invitrogen cat N° 46-7015, 46-7016) y se destiñen con agua Milli-Q hasta que el fondo se encuentra transparente. Luego los geles teñidos se analizan usando un analizador de Expresión Epson (modelo 1680, S/N DASX003641).

Análisis de Velocidad de Sedimentación

[0500] Se cargan los anticuerpos en la cámara de la muestra de cada una de tres piezas centrales estándar de dos-sectores de carbono epon. Estas piezas centrales tienen una longitud de paso óptico de 1,2 cm y están construidas con ventanas de zafiro. Se usa PBS como solución amortiguadora de referencia y cada cámara contuvo 140 µL. Se examinan todas las muestras simultáneamente usando un rotor de 4 cavidades (AN-60Ti) en una ultracentrífuga analítica Beckman ProteomeLab XL-I (N° de serie PL106C01).

[0501] Se programan las condiciones de corrida y se realiza el control de la centrífuga usando ProteomeLab (v5.6). Se permite que las muestras y el rotor lleguen al equilibrio térmico durante una hora previa al análisis (20,0 ± 0,1 ºC). La confirmación del cargado correcto de las celdas se realiza a 3000 rpm y se registra un único análisis para cada celda. Las condiciones de la velocidad de sedimentación son las siguientes:

Volumen de la Celda de la Muestra:	2,0 ml
Volumen de la Celda de Referencia:	2,0 ml
Temperatura:	20ºC
Velocidad del Rotor:	35.000 rpm
Tiempo	8:00 horas
longitud de onda UV:	280 nm
Tamaño del Paso Radial:	0,003 cm
Recolección de datos.	Un dato por paso sin promedio de señal.
Número Total de Análisis:	100

Medición de peso molecular de LC-MS de anticuerpos intactos

[0502] Se analizan los pesos moleculares de anticuerpos intactos por LC-MS. Cada anticuerpo se diluye hasta aproximadamente 1 mg/ml con agua. Se usa un sistema HPLC 1100 (Agilent) con una microtrampa para proteínas (Michrom Bioresources, Inc, cat N° 004/25109/03) para desalar e introducir 5 mg de la muestra en un espectrómetro de masa API Qstar pulsar i (Applied Biosystems). Se usa un gradiente corto para eluir las muestras. Se corre el gradiente con la fase móvil A (0,08% FA, 0,02% TFA en agua de HPLC) y la fase móvil B (0,08% FA y 0,02% TFA en acetonitrilo) con una baja velocidad de flujo de 50 ml/minuto. El espectrómetro de masa se opera en un voltaje de aerosol de 4,5 kvolts con un rango de análisis de proporción masa a carga entre 2000 y 3500.

Medición del peso molecular por LC-MS de cadenas livianas y pesadas de anticuerpos

[0503] Se analizan los pesos moleculares de las cadenas livianas (LC), cadenas pesadas (HC) y HC deglicosiladas de anticuerpos por LC-MS. Se diluye el anticuerpo hasta 1 mg/ml con agua y se reduce la muestra a LC y HC con una concentración final de DTT 10 mM durante 30 minutos a 37°C. Para deglicosilar el anticuerpo, se incuban 100 mg de anticuerpo con 2 ml de PNGasa F, 5 ml de N-octilglucósido 10% en un volumen total de 100 ml durante la noche a 37 °C. Después de la deglicosilación, se reduce la muestra con una concentración final de 10 mM DTT durante 30 minutos a 37°C. Se usa un sistema de HPLC Agilent 1100 con una columna C4 (Vydac, cat N° 214TP5115, S/N 060206537204069) para desalar e introducir la muestra (5 mg) en un espectrómetro de masa API Qstar pulsar i (Applied Biosystems). Se usa un gradiente corto para eluir las muestras. Se corre el gradiente con la fase móvil A (0,08% FA, 0,02% TFA en agua de HPLC) y la fase móvil B (0,08%

FA y 0,02% TFA en acetonitrilo) con una baja velocidad de flujo de 50 ml/minuto. El espectrómetro de masa se opera en un voltaje de aerosol de 4,5 kvolts con un rango de análisis de proporción masa a carga entre 800 y 3500.

Mapeo de péptidos

[0504] Se desnaturaliza el anticuerpo durante 15 minutos a temperatura ambiente con una concentración final de hidrocloruro de guanidinio 6 M en 75 mM bicarbonato de amonio. Las muestras desnaturalizadas se reducen con una concentración final de DTT 10 mM a 37°C durante 60 minutos, seguido por alquilación con ácido iodoacético 50 mM (IAA) en oscuridad a 37°C por 30 minutos. Luego de la alquilación, se dializa la muestra durante la noche contra cuatro litros de bicarbonato de amonio 10 mM a 4°C. La muestra dializada se diluye hasta 1 mg/ml con bicarbonato de amonio 10 mM, pH 7,8 y se digieren 100 mg de anticuerpo ya sea con tripsina (Promega, cat N° V5111) o con Lys-C (Roche, cat N° 11 047 825 001) en una proporción 1:20 (p/p) tripsina/Lys-C:anticuerpo a 37°C por 4 h. Se apagan las digestiones con 1 ml de HCl 1 N. Para el mapeo peptídico con detección del espectrómetro de masa, se separan 40 ml de las digestiones por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase reversa (RPHPLC) en una columna C18 (Vydac, cat N° 218TP51, S/N NE9606 10.3.5) con un sistema de HPLC Agilent 1100. La separación de los péptidos se corre con un gradiente usando la fase móvil A (0,02% TFA, 0,08% FA en agua de grado de HPLC) y la fase móvil B (0,02% TFA y 0,08% FA en acetonitrilo) con una velocidad de flujo de 50 ml/minuto. El espectrómetro de masa API QSTAR Pulsar i se opera en modo positivo con un voltaje de aerosol de 4,5 kvolts y un rango de análisis de proporción masa a carga entre 800 y 2500.

Mapeo de puentes disulfuro

[0505] Para desnaturalizar el anticuerpo, se mezclan 100 ml de anticuerpo con 300 ml de HCl de guanidinio 8 M en bicarbonato de amonio 100 mM. Se chequea el pH para asegurar que se encuentre entre 7 y 8 y se desnaturalizan las muestras durante 15 minutos a temperatura ambiente en una concentración final de HCl de guanidinio 6 M. Se diluye una porción de la muestra desnaturalizada (100 ml) hasta 600 ml con agua Milli-Q para obtener una concentración final de HCl de guanidinio 1 M. Se digiere la muestra (220 mg) ya sea con tripsina (Promega, cat N° V5111, lote N° 22265901) o Lys-C (Roche, cat N° 11047825001, lote N° 12808000) en proporciones 1:50 tripsina o 1:50 Lys-C:anticuerpo (p/p) (4,4 mg enzima:220 mg muestra) a 37°C durante aproximadamente 16 horas. Se agregan 5 mg adicionales de tripsina o Lys-C a las muestras y se permite que continúe la digestión por 2 horas adicionales a 37°C. Se detienen las digestiones por agregado de 1 ml de TFA a cada muestra. Las muestras digeridas se separan por RPHPLC usando una columna C18 (Vydac, cat N° 218TP51 S/N NE020630-4-1A) en un sistema de HPLC Agilent. Se corre la separación con el mismo gradiente usado para el mapeo de péptidos, usando la fase móvil A (0,02% TFA, 0,08% FA en agua de grado de HPLC) y la fase móvil B (0,02% TFA y 0,08% FA en acetonitrilo) con una velocidad de flujo de 50 ml/minuto. Las condiciones operativas de HPLC son las mismas que las usadas para el mapeo de péptidos. El espectrómetro de masa API QSTAR Pulsar i se opera en modo positivo con un voltaje de aerosol de 4,5 kvolts y un rango de análisis de proporción masa a carga entre 800 y 2500. Los puentes disulfuro se asignan haciendo coincidir los PMs observados de los péptidos con los PMs predichos para los péptidos tripsinizados o tratados con Lys-C unidos por enlaces disulfuro.

Determinación de sulfhidrilos libres

[0506] El método usado para cuantificar cisteínas libres en un anticuerpo se basa en la reacción del reactivo de Ellman, 5,5¢- ditio-bis (ácido 2- nitrobenzóico) (DTNB), con grupos sulfhidrilo (SH) la cual da lugar a un producto cromofórico característico, ácido 5-tio-(2-nitrobenzóico) (TNB). La reacción se ilustra en la fórmula:

DTNB + RSH ® RS-TNB + TNB- + H+

[0507] Se mide la absorbancia de TNB- a 412 nm usando un espectrofotómetro Cary 50. Se traza una curva de absorbancia usando diluciones de 2-mercaptoetanol (b-ME) como estándar de SH libres y se determinan las concentraciones de grupos sulfhidrilo libres en la proteína a partir de la absorbancia a 412 nm de la muestra.

[0508] Se prepara el b-ME estándar madre por una dilución en serie de b-ME 14,2 M con agua de grado HPLC hasta una concentración final de 0,142 mM. Luego se preparan los estándares en triplicado para cada concentración. Se concentra el anticuerpo hasta 10 mg/ml usando un filtro centrífugo amicon ultra 10.000 MWCO (Millipore, cat N° UFC801096, lote N° L3KN5251) y la solución amortiguadora se cambia a la formulación de solución amortiguadora usada para Adalimumab (fosfato de sodio monobásico 5,57 mM, fosfato de sodio dibásico 8,69 mM, NaCl 106,69 mM, citrato de sodio 1,07 mM, ácido cítrico 6,45 mM, manitol 66,68 mM, pH 5,2, Tween 0,1% (p/v)). Se mezclan las muestras en un agitador a temperatura ambiente por 20 minutos. Luego se agregan 180 ml de solución amortiguadora Tris 100 mM, pH 8,1 a cada muestra y estándar seguido por la adición de 300 ml de DTNB 2 mM en solución amortiguadora de fosfatos 10 mM, pH 8,1. Después de un mezclado exhaustivo, se mide la absorción a 412 nm de las muestras y estándares en un espectrofotómetro Cary 50. Se obtiene la curva estándar trazando la cantidad de SH libres y la DO_{412} nm

de los estándares b-ME. Se calcula el contenido de SH libres de las muestras en base a esta curva después de la sustracción del blanco.

Cromatografía de intercambio catiónico débil

[0509] Se diluye el anticuerpo hasta 1 mg/ml con fosfato de sodio 10 mM, pH 6,0. Se analiza la heterogeneidad de carga usando un sistema de HPLC Shimadzu con una columna analítica WCX-10 ProPac (Dionex, cat N° 054993, S/N 02722). Las muestras se cargan en la columna en 80% de la fase móvil A (fosfato de sodio 10 mM, pH 6,0) y 20% de la fase móvil B (fosfato de sodio 10 mM, NaCl 500 mM, pH 6,0) y se eluyen con una velocidad de flujo de 1,0 ml/minuto.

Caracterización de oligosacáridos

[0510] Se derivatizan los oligosacáridos liberados después del tratamiento del anticuerpo con PNGasa F, con el reactivo de marcado 2-aminobenzamida (2-AB). Se separan los oligosacáridos marcados con fluorescencia por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase normal (NPHPLC) y se caracterizan las diferentes formas de oligosacáridos en base a la comparación del tiempo de retención con estándares conocidos.

[0511] El anticuerpo se digiere primero con PNGasa F para cortar los oligosacáridos N-ligados de la porción Fc de la cadena pesada. Se coloca el anticuerpo (200 mg) en un tubo Eppendorf de 500 ml junto con 2 ml de PNGasa F y 3 ml de N-octilglucósido 10%. Se agrega una solución amortiguadora salina de fosfatos para llevar el volumen final a 60 ml. Se incuba la muestra durante la noche a 37°C en un termoagitador Eppendorf ajustado en 700 RPM. También se digiere el lote AFP04C de Adalimumab con PNGasa F como un control.

[0512] Después del tratamiento con PNGasa F, se incuban las muestras a 95°C durante 5 minutos en un termoagitador Eppendorf ajustado en 750 RPM para

precipitar las proteínas, luego se colocan las muestras en una centrífuga Eppendorf por 2 minutos a 10.000 RPM para bajar las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes que contienen los oligosacáridos se transfieren a un tubo Eppendorf de 500 ml y se secan en una Speed-vac a 65°C.

[0513] Se marcan los oligosacáridos con 2AB usando un 2AB conjunto de elementos de marcado adquirido de Prozyme (cat N° GKK-404, lote N° 132026). El reactivo de marcado se prepara de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Se agrega ácido acético (150 ml, provisto en el conjunto de elementos) al vial de DMSO (provisto en el conjunto de elementos) y se mezcla por pipeteo de la solución hacia arriba y hacia abajo varias veces. Se transfiere la mezcla de ácido acético/DMSO (100 ml) a un vial del colorante 2-AB (justo antes de su uso) y se mezcla hasta que el colorante se encuentra completamente disuelto. Luego se agrega la solución del colorante a un vial de reductor (provisto en el conjunto de elementos) y se mezcla bien (reactivo de marcado). El reactivo de marcado (5 ml) se agrega a cada vial de la muestra seca de oligosacáridos, y se mezclan exhaustivamente. Se colocan los viales de la reacción en un termoagitador Eppendorf ajustado a 65°C y 700-800 RPM durante 2 horas de reacción.

[0514] Después de la reacción de marcado, se remueve el exceso de colorante fluorescente usando Cartuchos GlycoClean S de Prozyme (cat N° GKI-4726). Los cartuchos se lavan antes de la adición de las muestras con 1 ml de agua Milli-Q seguido por 5 lavados de 1 ml de solución de ácido acético 30%. Justo antes de agregar las muestras, se agrega 1 ml de acetonitrilo (Burdick y Jackson, cat N° AH015-4) a los cartuchos.

[0515] Después de que todo el acetonitrilo hubo pasado a través del cartucho, la muestra se ubica sobre el centro del disco recientemente lavado y se permite su

adsorción al disco durante 10 minutos. Se lava el disco con 1 ml de acetonitrilo seguido por cinco lavados de 1 ml de acetonitrilo 96%. Los cartuchos se colocan encima de un tubo Eppendorf de 1,5 ml y se eluyen los oligosacáridos marcados con 2-AB con 3 lavados (400 ml cada lavado) de agua Milli Q.

[0516] Se separan los oligosacáridos usando una columna de HPLC Glycosep N (cat N° GKI-4728) conectada a un sistema de HPLC Shimadzu. El sistema de HPLC Shimadzu consistió de un controlador del sistema, un degaseador, bombas binarias, un cargador automático de muestras con un enfriador de muestra, y un detector de fluorescencia.

Estabilidad a temperaturas elevadas

[0517] La solución amortiguadora del anticuerpo es alguna entre fosfato de sodio monobásico 5,57 mM, fosfato de sodio dibásico 8,69 mM, NaCl 106,69 mM, citrato de sodio 1,07 mM, ácido citrico 6,45 mM, manitol 66,68 mM, Tween 0,1% (p/v), pH 5,2; o histidina 10 mM, metionina 10 mM, o manitol 4%, pH 5,9 cuando se usan filtros de ultra centrífuga Amicon. Se ajusta la concentración final de los anticuerpos a 2 mg/ml con las soluciones amortiguadoras apropiadas. Luego se esterilizan por filtración las soluciones de anticuerpo y se preparan alícuotas de 0,25 ml bajo condiciones de esterilidad. Las alícuotas se dejan ya sea a -80°C, 5°C, 25°C, o 40°C durante 1, 2 o 3 semanas. Al final del período de incubación, se analizan las muestras por cromatografía de exclusión de tamaño y SDS-PAGE.

[0518] Las muestras de estabilidad se analizan por SDS-PAGE tanto bajo condiciones reductoras como no reductoras. El procedimiento usado es el mismo que se describe en la presente solicitud. Los geles se tiñen durante la noche con colorante azul coloidal (Invitrogen cat N° 46-7015, 46-7016) y se destiñen con agua Milli-Q hasta que el fondo se encuentra transparente. Luego se analizan los geles teñidos usando

un analizador de Expresión Epson (modelo 1680, S/N DASX003641). Para obtener más sensibilidad, se tiñen los mismos geles con plata usando el conjunto de elementos para tinción con plata (Owl Scientific) y se usan los procedimientos recomendados dados por el proveedor.

Fluorimetría de barrido dinámico

[0519] Las DVD se dializaron en solución amortiguadora de citrato 10 mM fosfato 10mM, pH 6,0, para obtener una concentración final de 1 mg/ml. Se corrieron triplicados para cada DVD. Para cada muestra, se agregaron 27 µl de DVD a una placa de 96 cavidades y se mezclaron con 3 µl de colorante SYPRO Orange 4X diluido (Invitrogen). El colorante se provee en DMSO a una concentración de 5000X y de diluyó hasta la concentración de trabajo de 4X en agua. La placa se centrifugó por 30 seg para asegurar que tanto el colorante como la proteína se depositen sobre el fondo de las cavidades y se aseguró un mezclado completo por aspiración suave con una punta de pipeta. A continuación, la placa se selló con una película adhesiva.

[0520] Se usó PCR de tiempo real (Applied Biosciences, 7500 Series) para medir el cambio en las intensidades de fluorescencia con la temperatura. La placa se calentó de 25° C a 95° C a una velocidad de rampa de temperatura de aproximadamente 0,5^{o}C/min y se registró la fluorescencia de emisón usando un filtro TAMRA. Los datos se exportaron al programa Microsoft Excel y se graficaron como temperatura vs fluorescencia para cada DVD. Se observó inicio de fusión cuando la temperatura aumentaba por encima de la fluorescencia basal en el termograma. SYPRO Orange es un colorante hidrofóbico y se une preferentemente a los residuos hidrofóbicos expuestos en una molécula de proteína no plegada. Por ende, el comienzo de la temperatura

de desplegado, medida como un incremento de la fluorescencia, es indicativo de la estabilidad térmica de la DVD. La temperatura de desplegado para las DVD-Ig se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Estabilidad térmica de los anticuerpos parentales y construcciones de DVD-Ig con injerto de CDR determinada por fluorimetría de barrido dinámico

Anticuerpo parental o DVD-Ig ID	Dominio variable N-terminal (VD)	Dominio variable C-terminal (VD)	Inicio de fusión (rango) (°C)
DVD1262	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	57
DVD1264	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	58
DVD1265	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	50
DVD1266	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	59
DVD1268	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	55
DVD1270	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	58
DVD1272	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	64
DVD1278	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	59
DVD1280	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	59
DVD1286	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	60
DVD1288	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	57
DVD1290	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	59
DVD1593	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	42
DVD1595	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	44
DVD1597	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	57
DVD1599	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	59
DVD1600	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	52
DVD1601	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	60
DVD1602	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	52
DVD1609	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	58
DVD1611	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	58
DVD1612	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	47
DVD1613	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	56
DVD1614	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	44
DVD1615	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	52
DVD1617	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	57
DVD1623	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	51
DVD1625	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	55
DVD1627	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	53
DVD1629	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	61
DVD1631	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	60

DVD1632	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	53
DVD1635	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	56
DVD1637	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	56
DVD1639	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	61
DVD1642	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	50
DVD1645	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	58
DVD1647	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	58

[0521] La mayoría de las DVD-Igs mostraron una temperatura de desplegado >50. Este perfil de DVD-Ig es similar al observado para los anticuerpos parentales.

Determination de la solubilidad

[0522] Los DVD candidatos fueron dializados en His 15 mM, pH 6,0. Esto fue seguido por concentración de las mismas hasta 50 µl en centricones con un corte de 30K. La solubilidad se confirmó visualmente por ausencia de precipitación después de almacenamiento a 4°C y se determinó cuantitativamente por medición de la absorbancia UV a 280 nm.

Tabla 10: Solubilidad de las construcciones de DVD-Ig determinada por absorbancia UV

Anticuerpo parental o DVD-Ig ID	**Dominio variable N-terminal (VD)**	**Dominio variable C-terminal (VD)**	**Solubilidad (rango) His 15 mM, pH 6**	
			Aspecto	mg/ml
DVD1262	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	claro	>28
DVD1264	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	ppt	21
DVD1265	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	opalascente	7
DVD1266	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	separación de fases	17
DVD1268	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	opalascente	5
DVD1270	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	opalascente	
DVD1272	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	claro	>127
DVD1278	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	separación de fases	14
DVD1280	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	claro	>133
DVD1286	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	claro	>99
DVD1288	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	claro	>130
DVD1290	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	claro	>80
DVD1593	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	ppt	
DVD1595	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	ppt	15
DVD1597	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	ppt	

DVD1599	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	claro	>99
DVD1600	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	opalascente	
DVD1601	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	claro	>129
DVD1602	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	opalascente	5
DVD1609	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	claro	>59
DVD1611	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	claro	>79
DVD1612	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	claro	>35
DVD1613	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	claro	>67
DVD1614	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	ppt	10
DVD1615	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	separación de fases	19
DVD1617	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	claro	>123
DVD1623	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	separación de fases	22
DVD1625	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	opalascente	25
DVD1627	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	separación de fases	
DVD1629	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	claro	>101
DVD1631	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	claro	>104
DVD1632	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	claro	>79
DVD1635	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	ppt	
DVD1637	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	claro	>34
DVD1639	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	claro	>49
DVD1642	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	claro	>70
DVD1645	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	separación de fases	20
DVD1647	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	claro	>50

[0523] La mayoría de las DVD-Igs mostró un aspecto claro y se pudo concentrar a más de 25 mg/ml. Este perfil de DVD-Ig es similar al observado para los anticuerpos parentales.

Ejemplo 1.2.2.3.C: Eficacia de un anticuerpo monoclonal humanizado por sí mismo en combinación con quimioterapia en el crecimiento de xenotransplantes de carcinoma humano

[0524] Las células cancerígenas humanas se crecen *in vitro* hasta 99% viabilidad, 85% confluencia en botellas para cultivo tisular. Se marcan en la oreja y afeitan ratones SCID hembra o macho (Charles Rivers Labs) de 19-25 gramos. Se inoculan entonces los ratones en forma subcutánea en el flanco derecho con 0,2 ml de 2 x 10^6 células tumorales humanas (1:1 Matrigel) en el día 0 del estudio. Se inicia la administración (IP, Q3D/ semana) del vehículo

(PBS), anticuerpo humanizado, y/o quimioterapia después de que los ratones son agrupados por tamaño en jaulas separadas con un volumen de tumor promedio de aproximadamente 150 a 200 mm^3. Los tumores se miden mediante un par de calibres dos veces a la semana comenzando aproximadamente el día 10 pos-inoculación y los volúmenes de los tumores se calculan de acuerdo a la fórmula $V = L \times W^2/2$ (V:volumen, mm^3; L:longitud, mm; W:ancho, mm). Se observó reducción del volumen tumoral en los animales tratados con mAb solo en combinación con quimioterapia respecto a los tumores en animales que recibieron solo el vehículo un mAb control de igual isotipo.

Ejemplo 1.2.2.3.D: Ensayo de citotoxicidad redirigida (rCTL) basado en FACS

[0525] Se aislaron células T CD3+ humanas de células mononuclares de sangre periférica (PBMC) aisladas y congeladas con anterlación empleando una columna de enriquecimiento por selección negativa (R&D Systems, Minneapolis, MN; Cat.#HTCC-525). Las células T se estimularon durante 4 días en frascos (vent cap, Corning, Acton, MA) recubiertos con 10 μg/ml de anti-CD3 (OKT-3, eBioscience, Inc., San Diego, CA) y 2 μg/ml de anti-CD28 (CD28.2, eBioscience, Inc., San Diego, CA) en D-PBS (Invitrogen, Carlsbad, CA), y se cultivaron en 30 U/ml de IL-2 (Roche) en medio RPMI 1640 completo (Invitrogen, Carlsbad, CA) con L-glutamina, β-ME 55 mM, Pen/Strep, 10% de FBS). Después, las células T se dejaron reposar durante la noche en 30 U/ml de IL-2 antes de usarlas en el ensayo. Se marcaron células DoHH2 o Raji con PKH26 (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En el ensayo de rCTL, se usó un medio RPMI 1640 (sin fenol,

Invitrogen, Carlsbad, CA) que contenía L-glutamina y 10% de FBS (Hyclone, Logan, UT) (véase Dreier *et al*. (2002) Int J Cancer 100:690).

[0526] Se sembraron células T efectoras (E) y blanco (T), con una concentración final de células de 10^5 y 10^4 células/cavidad en placas de 96 cavidades (Costar #3799, Acton, MA), respectivamente, para obteener una relación E:T de 10:1. Las moléculas de DVD-Ig se diluyeron para obtener curvas de titulación dependientes de la concentración. Después de incubar durante la noche, las células se sembraron y se lavaron una vez con D-PBS, antes de suspenderlas nuevamente en un amortiguador FACS que contenía 0,1% de BSA (Invitrogen, Carlsbad, CA), 0,1% de azida de sodio y 0,5 µg/ml de ioduro de propidio (BD) en D-PBS. Los datos de FACS se recolectaron en una máquina de FACS Canto II (Becton Dickinson, San Jose, CA) y se analizaron en Flowjo (Treestar). Se calculó el porcentaje de blancos vivos en las muestras tratadas con DVD-Ig dividido por el porcentaje de blancos totales (control, sin tratamiento) para determinar el porcentaje de lisis específica. Las IC50 fueron calculadas con Prism (Graphpad).

Ejemplo 1.2.2.3.E: Método de citotoxicidad medida por células dependiente de anticuerpo (ADCC)

[0527] Las células blanco (por ejemplo, DoHH2, A431, y U87MGde2-7) se colectan y se lavan con 10 mL de medio RPMI sin rojo fenol (Invitrogen, Carlsbad, CA, Cat.#11835) y se incuban en calceína-AM (eBioscience, San Diego, CA, Cat.# 65-0853) a una concentración de $4x10^6$ células/mL durante 30 minutos. Las células blanco se lavan 3 veces con 10mL de RPMI sin rojo fenol FBS 10% (Thermo Scientific HyClone, Logan, UT, Cat.#SH30070.03) y se separan en alícuotas a 180.000 células/cavidad en una placa de 96 cavidades

de fondo curvo. Los anticuerpos y DVD-Igs se diluyen en RPMI sin rojo fenol FBS 10% a 10 mg/mL. Se quita el sobrenadante de las células blanco, y se agregan 30 mL/cavidad de los anticuerpos y DVD-Igs diluidos. Las células se incuban sobre hielo durante 1 hora y luego se lavan 3 veces con 150 mL/cavidad de RPMI sin rojo fenol FBS 10%. Las células se transfieren a un bloque de ensayo de 2 mL y se resuspenden a una concentración de 1,33 x 10^5 células/mL. Se descongelan células NK humanas no activadas (Astarte Biologics, Redmond, WA, Cat.#1027) o células NK humanas activadas (PBMC de programa de donantes de sangre interno activadas 2 semanas usando un conjunto de elementos, Myltenyi Biotech, Auburn, CA, Cat.# 130-094-483), se lavan con 10 mL de RPMI sin rojo fenol FBS 10% dos veces, y se resuspenden a 1,2 x 10^6 células/mL. Las células NK y células blanco luego se separan en alícuotas en una relación de 9:1 en placa de 96 cavidades de fondo en V por transferencia de 75 mL de células NK y 75 mL de células blanco a la misma cavidad. Se agrega medio en lugar de células NK para cavidades que son usadas para determinar la liberación espontánea de calceína-AM. Se agrega triton 2% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, Cat.#93443) en lugar de células NK a cavidades que son usadas para determinar lisis total. Todas las condiciones se plaquean por triplicado.

[0528] Las células se incuban durante entre 2 y 2,5 horas a 37°y luego se centrifugan a 1300 rpm durante 5 minutos. Se transfieren 100 mL/cavidad de sobrenadante a Cliniplates negras. Las placas se leen en un lector de multirótulo 2103 EnVision (Perkin Elmer, Waltham, MA)

Ejemplo 1.2.2.3.F: Método de unión a FcR

[0529] Se plaquean células (por ejemplo, FcRn: FcRnGPI-CHO, FcgRI: THP-1, FcgRIIa: K562, FcgRIIb: CHO-FcgRII-b-1) a $1x10^5$ células/cavidad en una placa de 96 cavidades de fondo curvo. Los anticuerpos y DVD-Igs se diluyen 100 mg/ml en solución amortiguadora para FACS (FBS 1% en PBS pH 6,4 para muestras de FcRn, pH 7,4 para el resto). Se elimina el sobrenadante de las células y se agregan 30 mL de anticuerpos y DVD-Igs diluidos a la cavidad. Las células se incuban con los anticuerpos a 4°C durante 2 horas. Luego de la incubación, las células se lavan tres veces con 150 µL de solución amortiguadora para FACS (pH 6,4 para las muestras de FcRn, pH 7,4 para el resto). Las células se resuspenden en 50 µL de solución amortiguadora para FACS (pH 6,4 para muestras de FcRn, pH 7,4 para el resto) con $F(Ab')_2$ de IgG anti-humano conjugado con R-PE diluido 1:125 (Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, Cat.#109-116-170) y se incuban a 4°C durante 40 minutos. Las células se lavan tres veces, y finalmente se resuspenden en 100 mL de solución amortiguadora para FACS (pH 6,4 para muestras de FcRn, pH 7,4 para el resto). Las muestras se corren en un equipo FACSCalibur (Becton Dickinson, San Jose, CA). Los ajustes para FACSCalibur para FL2 se ajustan de modo que una muestra control no tratada con anticuerpo tuvo un GMFI de 3. Posteriormente se corrieron las muestras experimentales. Se usó el programa de computación FlowJo (Treestar, Inc, Ashland, OR) para analizar los datos y determinar GMFI de R-PE en células vivas según lo designado por una posición de dispersión frontal y lateral.

Ejemplo 1.4: Generación de DVD-Ig

[0530] Se construyeron moléculas DVD-Ig que unen dos antígenos usando dos anticuerpos monoclonales parentales, uno contra el antígeno

humano A y otro contra el antígeno humano B, seleccionados como se describe en la presente solicitud.

Ejemplo 1.4.1: Generación de DVD-Ig que posean dos longitudes de conector

[0531] Se utiliza una región constante que contiene µ1 Fc con mutaciones en 234, y 235 para eliminar las funciones efectoras ADCC/CDC. Se generan cuatro construcciones diferentes anti-A/B de DVD-Ig: 2 con conector corto y 2 con conector largo, cada una en dos orientaciones diferentes del dominio:V_A-V_B-C y V_B-V_A-C (ver la Tabla 11). Las secuencias del conector, se derivan de la secuencia N-terminal del dominio Cl/Ck o CH1 humano, de la siguiente manera:

[0532] Para las construcciones DVDAB:

cadena liviana (si anti-A tiene λ): Conector corto: QPKAAP (SEQ ID Nº 15); Conector largo: QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID Nº 16)

cadena liviana (si anti-A tiene κ): Conector corto: TVAAP (SEQ ID Nº 13); Conector largo: TVAAPSVFIFPP (SEQ ID Nº 14)

cadena pesada (γ1): Conector corto: ASTKGP (SEQ ID Nº 21); Conector largo: ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID Nº 22)

Para las construcciones DVDBA:

cadena liviana (si anti-B tiene λ): Conector corto: QPKAAP (SEQ ID Nº 15); Conector largo: QPKAAPSVTLFPP (SEQ ID Nº 16)

cadena liviana (si anti-B tiene k): Conector corto: TVAAP (SEQ ID Nº 13); Conector largo: TVAAPSVFIFPP (SEQ ID Nº 14)

cadena pesada (γ1): Conector corto: ASTKGP (SEQ ID Nº 21); Conector largo: ASTKGPSVFPLAP (SEQ ID Nº 22)

[0533] Las construcciones de las cadenas liviana y pesada se subclonaron en el vector de expresión pBOS, y se expresaron en células COS, purificándose luego mediante cromatografía de Proteína A. Los materiales purificados se sometieron a análisis por SDS-PAGE y SEC.

[0534] La Tabla 11 describe las construcciones de la cadena pesada y cadena liviana usadas para expresar cada proteína anti-A/B DVD-Ig.

Tabla 11: Anti-A/B construcciones de DVD-Ig

Proteína DVD-Ig	**Construcción de la cadena pesada**	**Construcción de la cadena liviana**
DVDABSL	DVDABHC-SL	DVDABLC-SL
DVDABLL	DVDABHC-LL	DVDABLC-LL
DVDBASL	DVDBAHC-SL	DVDBALC-SL
DVDBALL	DVDBAHC-LL	DVDBALC-LL

Ejemplo 1.4.2: Clonado molecular de las construcciones de ADN para DVDABSL y DVDABLL:

[0535] Para generar las construcciones de la cadena pesada DVDABHC-LL y DVDABHC-SL, El dominio VH del anticuerpo A es amplificado por PCR usando cebadores específicos (los cebadores 3' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente); mientras tanto el dominio VH del anticuerpo B es amplificado usando cebadores específicos (los cebadores 5' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente). Ambas reacciones de PCR se llevan a cabo de acuerdo a procedimientos y técnicas de PCR estándar. Los dos productos de PCR se purifican por gel, y se usan juntos como molde solapado para la reacción subsiguiente de PCR solapada. Los productos de la PCR solapada se subclonan en el vector de expresión no-de mamífero pBOS-hCγ1,z (Abbott) doblemente digerido con Srf I y Sal I mediante la utilización de métodos de recombinación homóloga estándar.

[0536] Para generar las construcciones de la cadena liviana DVDABLC-LL y DVDABLC-SL, el dominio VL del anticuerpo A es amplificado por PCR usando cebadores específicos (los cebadores 3' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente); mientras tanto el dominio VL del anticuerpo B es amplificado usando cebadores específicos (los cebadores 5' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente). Ambas reacciones de PCR se llevan a cabo de acuerdo a procedimientos y técnicas de PCR estándar. Los dos productos de PCR se purifican por gel, y se usan juntos como molde solapado para la reacción subsiguiente de PCR solapada usando condiciones de PCR estándar. Los productos de la PCR solapada se subclonan en el vector de expresión de mamífero pBOS-hCk (Abbott) doblemente digerido con Srf I y Not I mediante la utilización de métodos de recombinación homóloga estándar. Para generar DVDBASL y DVDBALL se ha utilizado una metodología similar, tal como se describe a continuación:

Ejemplo 1.4.3: Clonado molecular de las construcciones de ADN para DVDBASL y DVDBALL

[0537] Para generar las construcciones de cadena pesada DVDBAHC-LL y DVDBAHC-SL, el dominio VH del anticuerpo B es amplificado por PCR usando cebadores específicos (los cebadores 3' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente); mientras tanto el dominio VH del anticuerpo A es amplificado por PCR usando cebadores específicos (los cebadores 5' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente). Ambas reacciones de PCR se llevan a cabo de acuerdo a procedimientos y técnicas de PCR

estándar. Los dos productos de PCR se purifican por gel, y se usan juntos como molde solapado para la reacción subsiguiente de PCR solapada usando condiciones de PCR estándar. Los productos de la PCR solapada se subclonan en el vector de expresión no-de mamífero pBOS-hCγ1,z (Abbott) doblemente digerido con Srf I y Sal I mediante la utilización de métodos de recombinación homóloga estándar.

[0538] Para generar las construcciones de la cadena liviana DVDBALC-LL y DVDBALC-SL, el dominio VL del anticuerpo B es amplificado por PCR usando cebadores específicos (los cebadores 3' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente); mientras tanto el dominio VL del anticuerpo A es amplificado usando cebadores específicos (los cebadores 5' contienen la secuencia del conector corto/largo para las construcciones SL/LL, respectivamente). Ambas reacciones de PCR se llevan a cabo de acuerdo a procedimientos y técnicas de PCR estándar. Los dos productos de PCR se purifican por gel, y se usan juntos como molde solapado para la reacción subsiguiente de PCR solapada usando condiciones de PCR estándar. Los productos de la PCR solapada se subclonan en el vector de expresión de mamífero pBOS-hCk (Abbott) doblemente digerido con Srf I y Not I mediante la utilización de métodos de recombinación homóloga estándar.

Ejemplo 1.4.4: Construcción y expresión de DVD-Ig adicionales

Ejemplo 1.4.4.1: Preparación de las construcciones DVD-Ig del vector

[0539] Mediante la preparación de hibridomas pueden obtenerse secuencias aminoacídicas de anticuerpos parentales, las cuales reconocen antígenos específicos o epitopes de los mismos, para su incorporación en una

DVD-Ig tal como se describió anteriormente o pueden obtenerse por secuenciación de proteínas de anticuerpos o ácidos nucleicos conocidos. Además, pueden obtenerse secuencias conocidas de la literatura. Las secuencias pueden utilizarse para sintetizar ácidos nucleicos usando tecnologías de síntesis de ADN o amplificación estándar, y armando los fragmentos del anticuerpo deseados en vectores de expresión, usando tecnología de ADN recombinante estándar, para expresión en células.

[0540] Por ejemplo, los codones de ácido nucleico se determinaron partiendo de las secuencias de aminoácidos y se sintetizaron oligonucleótidos de ADN por Blue Heron Biotechnology, Inc. (www.blueheronbio.com) Bothell, WA EE.UU. Los oligonucleótidos se ensamblaron en fragmentos de ADN doble cadena de 300-2.000 pares de bases, se clonaron en un vector plasmídico y se verificó la secuencia. Los fragmentos clonados se ensamblaron usando un proceso enzimático para producir el gen completo y se subclonó en un vector de expresión. (Véase 7.306.914; 7.297.541; 7.279.159; 7.150.969; 20080115243; 20080102475; 20080081379; 20080075690; 20080063780; 20080050506; 20080038777; 20080022422; 20070289033; 20070287170; 20070254338; 20070243194; 20070225227; 20070207171; 20070150976; 20070135620; 20070128190; 20070104722; 20070092484; 20070037196; 20070028321; 20060172404; 20060162026; 20060153791; 20030215458; 20030157643).

[0541] Se utilizó un grupo de vectores pHybE (Solicitud de Patente de EE.UU. No. Serie. 61/021.282) para el clonado del anticuerpo parental y del DVD-Ig. Se utilizó V1, derivado de pJP183; pHybE-hCg1,z, no V2, para el clonado de las cadenas pesadas del anticuerpo y del DVD con una región

constante salvaje. Se utilizó V2, derivado de pJP191; pHybE-hCk V2, para el clonado de las cadenas livianas del anticuerpo y del DVD con una región kappa constante. Se utilizó V3, derivado de pJP192; pHybE-hCl V2, para el clonado de las cadenas livianas del anticuerpo y del DVD con una región lambda constante. Se utilizó V4, construído con un péptido señal lambda y una región constante kappa, para el clonado de las cadenas livianas del DVD con un dominio híbrido V lambda-kappa. Se utilizó V5, construído con un péptido señal kappa y una región constante lambda, para el clonado de las cadenas livianas del DVD con un dominio híbrido V kappa-lambda. Se utilizó V7, derivado de pJP183; pHybE-hCg1,z, no V2, para el clonado de las cadenas pesadas del anticuerpo y del DVD con una región constante mutante (234,235 AA).

[0542] Refiriéndose a la Tabla 12, un grupo de vectores fue utilizado en el clonado de las cadenas VH y VL de los anticuerpos parentales y del DVD-Ig.

Tabla 12: Vectores Usados para clonar anticuerpos parentales y DVD-Ig

ID	Vectores de cadena pesada	Vector de cadena liviana
AB268	V1	V2
AB269	V1	V2
AB270	V1	V2
AB271	V1	V2
AB272	V1	V2
AB273	V1	V2
AB274	V1	V2
AB275	V1	V2
DVD1262	V1	V2
DVD1263	V1	V2
DVD1264	V1	V2
DVD1265	V1	V2
DVD1266	V1	V2
DVD1267	V1	V2
DVD1268	V1	V2
DVD1269	V1	V2
DVD1270	V1	V2
DVD1271	V1	V2

DVD1272	V1	V2
DVD1273	V1	V2
DVD1274	V1	V2
DVD1275	V1	V2
DVD1276	V1	V2
DVD1277	V1	V2
DVD1278	V1	V2
DVD1279	V1	V2
DVD1280	V1	V2
DVD1281	V1	V2
DVD1282	V1	V2
DVD1283	V1	V2
DVD1284	V1	V2
DVD1285	V1	V2
DVD1286	V1	V2
DVD1287	V1	V2
DVD1288	V1	V2
DVD1289	V1	V2
DVD1290	V1	V2
DVD1291	V1	V2
DVD1589	V1	V2
DVD1590	V1	V2
DVD1591	V1	V2
DVD1592	V1	V2
DVD1593	V1	V2
DVD1594	V1	V2
DVD1595	V1	V2
DVD1596	V1	V2
DVD1597	V1	V2
DVD1598	V1	V2
DVD1599	V1	V2
DVD1600	V1	V2
DVD1601	V1	V2
DVD1602	V1	V2
DVD1603	V1	V2
DVD1604	V1	V2
DVD1605	V1	V2
DVD1606	V1	V2
DVD1607	V1	V2
DVD1608	V1	V2
DVD1609	V1	V2
DVD1610	V1	V2

DVD1611	V1	V2
DVD1612	V1	V2
DVD1613	V1	V2
DVD1614	V1	V2
DVD1615	V1	V2
DVD1616	V1	V2
DVD1617	V1	V2
DVD1618	V1	V2
DVD1619	V1	V2
DVD1620	V1	V2
DVD1621	V1	V2
DVD1622	V1	V2
DVD1623	V1	V2
DVD1624	V1	V2
DVD1625	V1	V2
DVD1626	V1	V2
DVD1627	V1	V2
DVD1628	V1	V2
DVD1629	V1	V2
DVD1630	V1	V2
DVD1631	V1	V2
DVD1632	V1	V2
DVD1633	V1	V2
DVD1634	V1	V2
DVD1635	V1	V2
DVD1636	V1	V2
DVD1637	V1	V2
DVD1638	V1	V2
DVD1639	V1	V2
DVD1640	V1	V2
DVD1641	V1	V2
DVD1642	V1	V2
DVD1643	V1	V2
DVD1644	V1	V2
DVD1645	V1	V2
DVD1646	V1	V2
DVD1647	V1	V2
DVD1648	V1	V2

Ejemplo 1.4.4.2: Transfección y expresión en células 293

[0543] Las construcciones del vector DVD-Ig se transfectan en células 293 células para la producción de proteína DVD-Ig. El procedimiento de transfección transiente utilizado es una modificación de los métodos publicados en en Durocher et al. (2002) *Nucleic Acids Res*. 30(2):E9 y Pham et al. (2005) Biotech. Bioengineering 90(3):332-44. Los reactivos que se usaron en la transfección incluyen:

- Células HEK 293-6E (línea celular embrionaria humana de riñón que expresa EBNA1 en forma estable; obtenida del National Research Council Canada) cultivadas en botellas de Erlenmeyer descartables en un incubador humidificado regulado a 130 rpm, 37°C y 5% CO_2.
- Medio de cultivo: Medio de Expresión FreeStyle 293 (Invitrogen 12338-018) más 25 µg/ml Geneticina (G418) (Invitrogen 10131-027) y 0,1% Pluronic F-68 (Invitrogen 24040-032).
- Medio de transfección: Medio de expresión FreeStyle 293 más 10 mM HEPES (Invitrogen 15630-080).
- Polietilenimina (PEI) solución madre:1 mg/ml estéril, pH 7,0, preparada con PEI linear de 25kDa (Polysciences) y almacenada a menos de -15°C.
- Medio alimenticio de triptona: 5% p/v de la solución madre estéril de Triptona N1 (Organotechnie, 19554) en Medio de Expresión FreeStyle 293.

Preparación de las células para transfección: Aproximadamente 2 - 4 horas antes de la transfección, se cosecharon las células HEK 293-6E por centrifugación y se resuspendieron en medio de cultivo a una densidad celular de aproximadamente 1 millón de células viables por ml. Para cada transfección, se transfirieron 40 ml de la suspensión de células a una botella de Erlenmeyer

descartable de 250-ml y se incubaron durante 2 - 4 horas.

[0544] Transfección: El medio de transfección y la solución madre de PEI fueron precalentados a temperatura ambiente (TA). Para cada transfección, se combinaron 25µg de ADN plasmídico y 50µg de polietilenimina (PEI) en 5 ml de medio de transfección y se incubaron durante 15 – 20 minutos a TA para permitir la formación de los complejos ADN:PEI. Para las transfecciones BR3-Ig, se utilizaron 25µg del plásmido BR3-Ig por transfección. Se agregó cada una de las mezclas de 5-ml del complejo DNA:PEI a los 40-ml de cultivo preparados anteriormente y se los devolvió al incubador humidificado regulado a 130 rpm, 37°C y 5% CO_2. Después de 20-28 horas, se agregaron 5 ml del Medio Alimenticio de Triptona a cada transfección y los cultivos se mantuvieron por seis días.

[0545] El perfil de expresión para las DVD-Ig se muestra en la Tabla 13.

Tabla 13: Rendimiento de la expresión transitoria en HEK293 de anticuerpos y DVD-Ig que contienen NKG2D

DVD ID	Dominio variable N-terminal (VD)	Dominio variable C-terminal (VD)	Rendimiento de expresión (mg/l)
AB268	IL-1B (sec. 1)		32
AB269	IL-1B (sec. 2)		27,2
AB270	IL-1B (sec. 3)		52
AB271	IL-1B (sec. 4)		34.2
AB272	IL-1B (sec. 5)		66.6
AB273	IL-17 (sec. 1)		16.6
AB274	IL-17 (sec. 2)		44.6
AB275	IL-17 (sec. 3)		44.2
DVD1262	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	29,6
DVD1263	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	19
DVD1264	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	18,18
DVD1265	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	16,86
DVD1266	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	43
DVD1267	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	37,8
DVD1268	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	28,18

DVD1269	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	32,74
DVD1270	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	43,8
DVD1271	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	36,6
DVD1272	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	45,8
DVD1273	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	31,4
DVD1274	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	55,36
DVD1275	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	34,52
DVD1276	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	85,3
DVD1277	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	73
DVD1278	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	69,38
DVD1279	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	57,62
DVD1280	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	88,6
DVD1281	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	65
DVD1282	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	53,2
DVD1283	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	65,8
DVD1284	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	32,2
DVD1285	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	30,2
DVD1286	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	96,2
DVD1287	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	83,6
DVD1288	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	78,4
DVD1289	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	5,36
DVD1290	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	28,6
DVD1291	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	49,6
DVD1589	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	22,4
DVD1590	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	3,86
DVD1591	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	7,52
DVD1592	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	0,54
DVD1593	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	9,82
DVD1594	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	35,38
DVD1595	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	37,28
DVD1596	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	35,8
DVD1597	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	22,4
DVD1598	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	29,22
DVD1599	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	41,3
DVD1600	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	10,58
DVD1601	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	31,76
DVD1602	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	10,7
DVD1603	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	2,66
DVD1604	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	6,54
DVD1605	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	3,5
DVD1606	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	1,28
DVD1607	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	0,34
DVD1608	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	0,82
DVD1609	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	44,74

DVD1610	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	21,5
DVD1611	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	35,98
DVD1612	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	13,98
DVD1613	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	28,38
DVD1614	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	25,78
DVD1615	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	74,94
DVD1616	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	51,34
DVD1617	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	85,5
DVD1618	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	45,92
DVD1619	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 1)	39,88
DVD1620	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 1)	23,2
DVD1621	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 1)	38,22
DVD1622	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 2)	15,54
DVD1623	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 1)	35,88
DVD1624	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 3)	37,38
DVD1625	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 1)	60,96
DVD1626	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 4)	66,38
DVD1627	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 1)	72,02
DVD1628	IL-17 (sec. 1)	IL-1B (sec. 5)	52,2
DVD1629	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 2)	70,36
DVD1630	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 1)	58,84
DVD1631	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 2)	68,04
DVD1632	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 2)	55,08
DVD1633	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 2)	1
DVD1634	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 3)	0,9
DVD1635	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 2)	16,58
DVD1636	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 4)	6,52
DVD1637	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 2)	11,14
DVD1638	IL-17 (sec. 2)	IL-1B (sec. 5)	2,24
DVD1639	IL-1B (sec. 1)	IL-17 (sec. 3)	9,2
DVD1640	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 1)	4,84
DVD1641	IL-1B (sec. 2)	IL-17 (sec. 3)	12,8
DVD1642	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 2)	26,48
DVD1643	IL-1B (sec. 3)	IL-17 (sec. 3)	2,94
DVD1644	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 3)	32,68
DVD1645	IL-1B (sec. 4)	IL-17 (sec. 3)	51,1
DVD1646	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 4)	32,68
DVD1647	IL-1B (sec. 5)	IL-17 (sec. 3)	14,13
DVD1648	IL-17 (sec. 3)	IL-1B (sec. 5)	5,12

[0546] Todas las proteínas DVD-Ig se expresaron bien en las células 293. Las proteínas DVD-Ig pueden ser purificados fácilmente a través de una columna de proteína A. En la mayoría de los casos puede obtenerse >5 mg/l de

proteína DVD-Ig pura de los sobrenadantes de las células 293.

Ejemplo 1.4.5: Caracterización y selección principal de A/B DVD-Ig

[0547] Las afinidades de unión de anti-A/B DVD-Ig se analizaron en Biacore contra ambas proteínas A y B. La propiedad tetravalente de la DVD-Ig es examinada por múltiples estudios de unión en Biacore. Mientras tanto, la potencia de neutralización de las DVD-Ig para proteína A y proteína B se evaluó mediante bioensayos, respectivamente, como se describe en la presente solicitud. Las moléculas DVD-Ig que mejor retuvieron la afinidad y potencia de los mAbs originales se seleccionaron para caracterizaciones fisicoquímicas y bioanalíticas exhaustivas (PK de rata) como se describe aquí para cada mAb. Basados en la colección de análisis, la DVD-Ig principal final es promovida en el desarrollo de la línea celular estable CHO, y el material derivado de CHO es empleado en estudios de estabilidad, farmacocinética y eficacia en macacos cangrejeros, y actividades de preformulación.

Ejemplo 2: Producción y Caracterización de inmunoglobulinas de dominio variable dual (DVD-Ig)

[0548] Se generaron Inmunoglobulinas de dominio variable dual (DVD-Ig) usando anticuerpos parentales con secuencias de aminoácidos conocidas mediante la síntesis de fragmentos polinucleotídicos que codificaran las secuencias de la DVD-Ig de cadena variable pesada y la DVD-Ig de cadena variable liviana y clonando luego los fragmentos en un vector pHybC-D2 de acuerdo al Ejemplo 1.4.4.1. Las construcciones DVD-Ig fueron clonadas allí y expresadas en células 293 como se describe en el Ejemplo 1.4.4.2. La proteína DVD-Ig se purificó de acuerdo a métodos estándar. Se determinaron las características funcionales de acuerdo a los métodos descriptos en el Ejemplo

1.1.1 y 1.1.2, como allí se indica. Se proveen a continuación las cadenas DVD-Ig VH y VL para las DVD-Ig de la invención.

Ejemplo 2.1: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 1

Tabla 14

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
50	**DVD1262 H**	AB268 VH	AB273 VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFI FSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGG AGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM DSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWG QGTPVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAP GQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGR VTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC TRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
51	**DVD1262 L**	AB268 VL	AB273 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNI HNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADG VPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATY YCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR**TVAAP**DI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIIS YIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCR QVGSYPETFGQGTKLEIKR
52	**DVD1263 H**	AB273 VH	AB268 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYT FTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPES GGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDY WGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVR QAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVK GRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGV YFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS
53	**DVD1263 L**	AB273 VL	AB268 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGII SYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC RQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAP**DIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNY LTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQ HFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.2: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 1

Tabla 15

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
54	**DVD1264 H**	AB269 VH	AB273 VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFI FSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGG AGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM DSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWG QGTPVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKK PGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAP GQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGR VTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYC TRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
55	**DVD1264 L**	AB269 VL	AB273 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNI HNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADG VPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATY YCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR**TVAAP**DI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIIS YIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCR QVGSYPETFGQGTKLEIKR
56	**DVD1265 H**	AB273 VH	AB269 VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYT FTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPES GGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDY WGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVR QAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVK GRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVY YCARGGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS
57	**DVD1265 L**	AB273 VL	AB269 VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGII SYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVP SRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYC RQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAP**DIQ MTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNY LTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPS RFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQ HFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.3: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 1

Tabla 16

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234567890123456789012345
58	**DVD1266H**	AB270VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
59	**DVD1266L**	AB270VL	AB273VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
60	**DVD1267H**	AB273VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
61	**DVD1267L**	AB273VL	AB270VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAP**DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.4: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 1

Tabla 17

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
62	**DVD1268 H**	AB271VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG FSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLI WGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKS QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTL WGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSC KASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEW MGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTR YSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
63	**DVD1268 L**	AB271VL	AB273VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTKL EIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAP KRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTD YTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPE TFGQGTKLEIKR
64	**DVD1269 H**	AB273VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMG VNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYS KWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS**AST KGP**EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNS KSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
65	**DVD1269 L**	AB273VL	AB271VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS SGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFD LASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKL EIKR**TVAAP**DTVVTQSPAFLSVTPGE KVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPDQP PKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGT DFTFTISSLEAEDAATYYCLQSDNLPL TFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.5: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 1

Tabla 18

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
66	**DVD1270H**	AB272VH	AB273VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPG QGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFD GRVTLTADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQ GTTVTVSS
67	**DVD1270L**	AB272VL	AB273VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPG KAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSG SGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQV GSYPETFGQGTKLEIKR
68	**DVD1271H**	AB273VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPG KGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRL TISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAV YYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQG TLVTVSS
69	**DVD1271L**	AB273VL	AB272VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSG IISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFD LASG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAA P**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTD IDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLR PGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDF ATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.6: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 1

Tabla 19

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234567890123 45
70	**DVD1272H**	AB268VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCAR GGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST** **KGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGL EWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQ GTTVTVSS
71	**DVD1272L**	AB268VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSV TPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQ KPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFS GSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC HQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
72	**DVD1273H**	AB274VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWV RQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYP DSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSL RPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWG QGTPVTVSS
73	**DVD1273L**	AB274VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA** **P**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLA DGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDI ATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.7: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 1

Tabla 20

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
74	**DVD1274H**	AB269VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGL EWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQ GTTVTVSS
75	**DVD1274L**	AB269VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSV TPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQ KPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFS GSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYC HQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
76	**DVD1275H**	AB274VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWV RQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYP DSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSL RAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWG QGTPVTVSS
77	**DVD1275L**	AB274VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA P**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLA DGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDI ATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.8: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 1

Tabla 21

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
78	**DVD1276H**	AB270VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGR VTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSW GQGTTVTVSS
79	**DVD1276L**	AB270VL	AB274VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGS GSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQ TDSLPYTFGPGTKVDIKR
80	**DVD1277H**	AB274VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIR QPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSP LKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAA DTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYW GQGTLVTVSS
81	**DVD1277L**	AB274VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA P**DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITST DIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTL RPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPED FATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.9: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 1

Tabla 22

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
82	**DVD1278H**	AB271VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGR VTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSW GQGTTVTVSS
83	**DVD1278L**	AB271VL	AB274VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPK EKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPD QPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSG SGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQT DSLPYTFGPGTKVDIKR
84	**DVD1279H**	AB274VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIR QPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSP LKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAA DTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYW GQGTLVTVSS
85	**DVD1279L**	AB274VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA P**DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITSTDI DVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGNTLRP GVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.10: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 1

Tabla 23

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
86	**DVD1280H**	AB272VH	AB274VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
87	**DVD1280L**	AB272VL	AB274VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
88	**DVD1281H**	AB274VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
89	**DVD1281L**	AB274VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAAP**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.11: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 1

Tabla 24

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
90	**DVD1282H**	AB268VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCAR GGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKISC KASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLE WMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC ARE PNDFWNGYYDTHDF DSWGQG TTVTVSS
91	**DVD1282L**	AB268VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSV TPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQ KPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRF SG SGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCH QSDTLPHTFGQGTKVDIKR
92	**DVD1283H**	AB275VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVR QAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPD SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLR PEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQ GTPVTVSS
93	**DVD1283L**	AB275VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSIS G VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA P**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLA DGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDI ATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.12: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 1

Tabla 25

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
94	**DVD1284H**	AB269VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKISC KASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLE WMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC ARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQG TTVTVSS
95	**DVD1284L**	AB269VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSV TPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQ KPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSG SGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCH QSDTLPHTFGQGTKVDIKR
96	**DVD1285H**	AB275VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVR QAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPD SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLR AEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQ GTPVTVSS
97	**DVD1285L**	AB275VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISG VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA P**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLA DGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDI ATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.13: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 1

Tabla 26

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
98	**DVD1286H**	AB270VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKIS CKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGL EWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQ GTTVTVSS
99	**DVD1286L**	AB270VL	AB275VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSG SGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQS DTLPHTFGQGTKVDIKR
100	**DVD1287H**	AB275VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQP PGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLK SRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWG QGTLVTVSS
101	**DVD1287L**	AB275VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAP**DTQVTQSPSSLSAS VGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQK PGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSS SGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQ SDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.14: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 1

Tabla 27

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
102	**DVD1288H**	AB271VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKIS CKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGL EWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQ GTTVTVSS
103	**DVD1288L**	AB271VL	AB275VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPK EKVTITCRASQNIGSELHWYQQKPD QSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSD TLPHTFGQGTKVDIKR
104	**DVD1289H**	AB275VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQP PGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLK SRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWG QGTLVTVSS
105	**DVD1289L**	AB275VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAP**DTVVTQSPAFLSVTP GEKVTITCITSTDIDVDMNWYQQKP DQPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCLQS DNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.15: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 1

Tabla 28

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
106	**DVD1290H**	AB272VH	AB275VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTVTVSS
107	**DVD1290L**	AB272VL	AB275VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
108	**DVD1291H**	AB275VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
109	**DVD1291L**	AB275VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAAP**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.16: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 2

Tabla 29

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
110	**DVD1589H**	AB268VH	AB273VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCAR GGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGL EWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRV TLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTT VTVSS
111	**DVD1589L**	AB268VL	AB273VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYI DWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
112	**DVD1590H**	AB273VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGP**EVQLVESGGGVVQPGRS LRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPG KGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKG RFTISRDNSKNTLFLQMDSLRPEDT GVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPV TVSS
113	**DVD1590L**	AB273VL	AB268VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVP SRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIAT YYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.17: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 2

Tabla 30

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
114	**DVD1591H**	AB269VH	AB273VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGL EWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRV TLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTT VTVSS
115	**DVD1591L**	AB269VL	AB273VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYI DWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
116	**DVD1592H**	AB273VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGP**EVQLVESGGGVVQPGRS LRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPG KGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKG RFTISRDNSKNTLFLQMDSLRAEDT AVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTPV TVSS
117	**DVD1592L**	AB273VL	AB269VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVP SRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIAT YYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.18: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 2

Tabla 31

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
118	**DVD1593H**	AB270VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQG LEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRV TLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTT VTVSS
119	**DVD1593L**	AB270VL	AB273VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDW FQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY YCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
120	**DVD1594H**	AB273VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGK GLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLT ISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYY CAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTL VTVSS
121	**DVD1594L**	AB273VL	AB270VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DTQVTQSP SSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.19: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 2

Tabla 32

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
122	**DVD1595H**	AB271VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS** **TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQG LEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRV TLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAV YYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTT VTVSS
123	**DVD1595L**	AB271VL	AB273VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPS SLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWF QQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSR FSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYY CRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
124	**DVD1596H**	AB273VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPSETL SLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGK GLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLT ISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYY CAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTL VTVSS
125	**DVD1596L**	AB273VL	AB271VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSG IISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASG VPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAT YYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAA** **PSVFIFPP**DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTI TCITSTDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLIS QGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LEAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLE IKR

Ejemplo 2.20: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 2

Tabla 33

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
126	**DVD1597H**	AB272VH	AB273VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPG QGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFD GRVTLTADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQ GTTVTVSS
127	**DVD1597L**	AB272VL	AB273VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDW FQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY YCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
128	**DVD1598H**	AB273VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPG KGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRL TISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAV YYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQG TLVTVSS
129	**DVD1598L**	AB273VL	AB272VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**ETTVTQSP SSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.21: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 2

Tabla 34

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
130	**DVD1599H**	AB268VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEW VAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISR DNSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFC ARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS **ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAP GQGLEWMGGITPFFGFADYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHD FDSWGQGTTVTVSS
131	**DVD1599L**	AB268VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQH**F**WSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQ SPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGS ELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHST SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKV DIKR
132	**DVD1600H**	AB274VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC ARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQG TTVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGV VQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMS WVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGT YYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM DSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFD VWGQGTPVTVSS
133	**DVD1600L**	AB274VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQD IGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHST SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**T** **VAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKA PKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTF GQGTKLQITR

Ejemplo 2.22: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 2

Tabla 35

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
134	**DVD1601H**	AB269VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVS CKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGL EWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQ GTTVTVSS
135	**DVD1601L**	AB269VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSEL HWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGV PSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDA GTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
136	**DVD1602H**	AB274VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVV QPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWV RQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYP DSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSL RAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWG QGTPVTVSS
137	**DVD1602L**	AB274VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYA SHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPG TKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQS PSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYL TWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGV PSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIA TYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.23: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 2

Tabla 36

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
138	**DVD1603H**	AB270VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNS KSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVS S**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSS VKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQA PGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHD FDSWGQGTTVTVSS
139	**DVD1603L**	AB270VL	AB274VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCIT STDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLIS QGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTF TISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTF GQGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVL TQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASH STSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGL EAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGT KVDIKR
140	**DVD1604H**	AB274VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC ARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQG TTVTVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGL VKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVS WIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYY NSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSS VTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYG MDYWGQGTLVTVSS
141	**DVD1604L**	AB274VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQD IGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHST SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**T VAAPSVFIFPP**DTQVTQSPSSLSASVG DRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKP PKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTD FTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTF GQGTKLEIKR

Ejemplo 2.24: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 2

Tabla 37

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
142	**DVD1605H**	AB271VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQ GLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGR VTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSW GQGTTVTVSS
143	**DVD1605L**	AB271VL	AB274VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPDF QSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHW YQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPS RFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGT YYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
144	**DVD1606H**	AB274VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIR QPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSP LKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAA DTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYW GQGTLVTVSS
145	**DVD1606L**	AB274VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYA SHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPG TKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DTVVTQS PAFLSVTPGEKVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPDQPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.25: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 2

Tabla 38

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
146	**DVD1607H**	AB272VH	AB274VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGSSV KVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPG QGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQG RVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTA VYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSW GQGTTVTVSS
147	**DVD1607L**	AB272VL	AB274VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPD FQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELH WYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVP SRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
148	**DVD1608H**	AB274VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLV QPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWI RQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNS PLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRA EDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDY WGQGTLVTVSS
149	**DVD1608L**	AB274VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYA SHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPG TKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**ETTVTQS PSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDM NWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGV PSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFA TYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.26: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 2

Tabla 39

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
150	**DVD1609H**	AB268VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCAR GGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKISC KASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLE WMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC AREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQG TTVTVSS
151	**DVD1609L**	AB268VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSEL HWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGV PSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDA ATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
152	**DVD1610H**	AB275VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVR QAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPD SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLR PEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQ GTPVTVSS
153	**DVD1610L**	AB275VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVP SRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIAT YYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.27: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 2

Tabla 40

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
154	**DVD1611H**	AB269VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKISC KASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLE WMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTIT ADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC AREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQG TTVTVSS
155	**DVD1611L**	AB269VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSEL HWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGV PSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDA ATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
156	**DVD1612H**	AB275VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGVVQP GRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVR QAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPD SVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLR AEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQ GTPVTVSS
157	**DVD1612L**	AB275VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVP SRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIAT YYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.28: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 2

Tabla 41

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
158	**DVD1613H**	AB270VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKIS CKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGL EWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQ GTTVTVSS
159	**DVD1613L**	AB270VL	AB275VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPD FQSVTPKEKVTITCRASQNIGSELH WYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVP SRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAA TYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
160	**DVD1614H**	AB275VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQP PGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLK SRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWG QGTLVTVSS
161	**DVD1614L**	AB275VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DTQVTQSP SSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.29: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 2

Tabla 42

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
162	**DVD1615H**	AB271VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS** **TKGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKIS CKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGL EWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYY CAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQ GTTVTVSS
163	**DVD1615L**	AB271VL	AB275VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPDF QSVTPKEKVTITCRASQNIGSELHW YQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSR FSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYY CHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
164	**DVD1616H**	AB275VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGP**EVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQP PGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLK SRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWG QGTLVTVSS
165	**DVD1616L**	AB275VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISG VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA** **PSVFIFPP**DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTI TCITSTDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLIS QGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LEAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLE IKR

Ejemplo 2.30: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 2

Tabla 43

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890 1234567890 1234567890 12345
166	**DVD1617H**	AB272VH	AB275VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGP**EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTVTVSS
167	**DVD1617L**	AB272VL	AB275VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
168	**DVD1618H**	AB275VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTKGP**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
169	**DVD1618L**	AB275VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.31: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 3

Tabla 44

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234567890123 45
170	**DVD1619H**	AB268VH	AB273VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
171	**DVD1619L**	AB268VL	AB273VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
172	**DVD1620H**	AB273VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS
173	**DVD1620L**	AB273VL	AB268VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.32: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 3

Tabla 45

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
174	**DVD1621H**	AB269VH	AB273VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST KGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQ APGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQ KFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYW GQGTTVTVSS
175	**DVD1621L**	AB269VL	AB273VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQK PGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCR QVGSYPETFGQGTKLEIKR
176	**DVD1622H**	AB273VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMS WVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTY YPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMD SLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDV WGQGTPVTVSS
177	**DVD1622L**	AB273VL	AB269VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASV GDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTP GKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGS GSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHF WSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.33: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 3

Tabla 46

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
178	**DVD1623H**	AB270VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNS KSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQR TLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHW VRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTF YNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELS SLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGM DYWGQGTTVTVSS
179	**DVD1623L**	AB270VL	AB273VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTIS SLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQG TKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKP GKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQ VGSYPETFGQGTKLEIKR
180	**DVD1624H**	AB273VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVS WIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYY NSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSV TAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGM DYWGQGTLVTVSS
181	**DVD1624L**	AB273VL	AB270VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYAT FDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTIS SLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQ GTKLEIKR**TVAAP**DTQVTQSPSSLS ASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQ QKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRF SSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYY CLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.34: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 3

Tabla 47

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
182	**DVD1625H**	AB271VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
183	**DVD1625L**	AB271VL	AB273VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
184	**DVD1626H**	AB273VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
185	**DVD1626L**	AB273VL	AB271VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAP**DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.35: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 3

Tabla 48

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
186	**DVD1627H**	AB272VH	AB273VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
187	**DVD1627L**	AB272VL	AB273VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
188	**DVD1628H**	AB273VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
189	**DVD1628L**	AB273VL	AB272VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAP**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.36: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 3

Tabla 49

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
190	**DVD1629H**	AB268VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
191	**DVD1629L**	AB268VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
192	**DVD1630H**	AB274VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS
193	**DVD1630L**	AB274VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.37: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 3

Tabla 50

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 123456789**0**123456789**0**123456789**0**12345
194	**DVD1631H**	AB269VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
195	**DVD1631L**	AB269VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQH**F**WSIPYTFGQGTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
196	**DVD1632H**	AB274VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS
197	**DVD1632L**	AB274VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.38: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 3

Tabla 51

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901 2345
198	**DVD1633H**	AB270VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVR QAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHD FDSWGQGTTVTVSS
199	**DVD1633L**	AB270VL	AB274VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGS GSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQ TDSLPYTFGPGTKVDIKR
200	**DVD1634H**	AB274VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSD YGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGG DTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDL YGMDYWGQGTLVTVSS
201	**DVD1634L**	AB274VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA P**DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITST DIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTL RPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPED FATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.39: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 3

Tabla 52

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
202	**DVD1635H**	AB271VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVR QAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQ KFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTS DDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHD FDSWGQGTTVTVSS
203	**DVD1635L**	AB271VL	AB274VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPK EKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPD QPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSG SGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQT DSLPYTFGPGTKVDIKR
204	**DVD1636H**	AB274VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQE SGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSD YGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGG DTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDL YGMDYWGQGTLVTVSS
205	**DVD1636L**	AB274VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA P**DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITSTDI DVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGNTLRP GVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.40: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 3

Tabla 53

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
206	**DVD1637H**	AB272VH	AB274VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGW VRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADY AQKFQGRVTITADESTTTAYMELSG LTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYS THDFDSWGQGTTVTVSS
207	**DVD1637L**	AB272VL	AB274VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKP DQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGS GSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQ TDSLPYTFGPGTKVDIKR
208	**DVD1638H**	AB274VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCA RDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGT TVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLS DYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGG GDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGY DLYGMDYWGQGTLVTVSS
209	**DVD1638L**	AB274VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDI GSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAG TYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAA P**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTD IDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLR PGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDF ATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.41: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 3

Tabla 54

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
210	**DVD1639H**	AB268VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCAR GGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST** **KGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQ APGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
211	**DVD1639L**	AB268VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSV TPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQQ KPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSG SGSGTDFTLTINGLEAEDAATYYCH QSDTLPHTFGQGTKVDIKR
212	**DVD1640H**	AB275VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYD MSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAG TYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQ MDSLRPEDTGVYFCARGGVTKGYF DVWGQGTPVTVSS
213	**DVD1640L**	AB275VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISG VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA** **P**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLA DGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDI ATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.42: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 3

Tabla 55

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
214	**DVD1641H**	AB269VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEW VAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISR DNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYC ARGGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS **ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEV KKPGESVKISCKASGGSFRSYGIS WVRQAPGQGLEWMGGITHFFGITD YAQKFQGRVTITADESTTTAYMELS GLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGY YDTHDFDSWGQGTTVTVSS
215	**DVD1641L**	AB269VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQH**F**WSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAP**EIVLTQSPDFQS VTPKEKVTITCRASQNIGSELHWYQ QKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSRF SGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYY CHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
216	**DVD1642H**	AB275VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKA SGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEW MGGITHFFGITDYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC AREPNDFWNGYYDTHDFDSWGQ GTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQ LVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGF IFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNS KNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCARG GVYKGYFDVWGQGTPVTVSS
217	**DVD1642L**	AB275VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQN IGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSIS GVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDA ATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TV AAP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNA KTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSL QPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQI TR

Ejemplo 2.43: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 3

Tabla 56

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
218	**DVD1643H**	AB270VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS TKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQ APGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
219	**DVD1643L**	AB270VL	AB275VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSG SGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQS DTLPHTFGQGTKVDIKR
220	**DVD1644H**	AB275VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYG VSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDT YYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLS SVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLY GMDYWGQGTLVTVSS
221	**DVD1644L**	AB275VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISG VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA P**DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITST DIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTL RPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPED FATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.44: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 3

Tabla 57

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
222	**DVD1645H**	AB271VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS** **TKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQ APGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
223	**DVD1645L**	AB271VL	AB275VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTPK EKVTITCRASQNIGSELHWYQQKPD QSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSGS GTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQSD TLPHTFGQGTKVDIKR
224	**DVD1646H**	AB275VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYG VSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDT YYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLS SVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLY GMDYWGQGTLVTVSS
225	**DVD1646L**	AB275VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSIS G VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA** **P**DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITSTDI DVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGNTLRP GVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAA TYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.45: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 3

Tabla 58

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
226	**DVD1647H**	AB272VH	AB275VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVK KPGESVKISCKASGGSFRSYGISWV RQAPGQGLEWMGGITHFFGITDYA QKFQGRVTITADESTTTAYMELSGL TSDDTAVYYCARERPNDFWNGYYDT HDFDSWGQGTTVTVSS
227	**DVD1647L**	AB272VL	AB275VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAP**EIVLTQSPDFQSVTP KEKVTITCRASQNIGSELHWYQQKP DQSPKLLIKYASHSISGVPSRFSGSG SGTDFTLTINGLEAEDAATYYCHQS DTLPHTFGQGTKVDIKR
228	**DVD1648H**	AB275VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSDY GVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGGD TYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQM NSLRAEDTAVYYCAKQRTLWGYDL YGMDYWGQGTLVTVSS
229	**DVD1648L**	AB275VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQNI GSELHWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISG VPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAAT YYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR**TVAA** **P**ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTD IDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLR PGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDF ATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.46: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 4

Tabla 59

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
230	**DVD1649H**	AB268VH	AB273VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCAR GGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST** **KGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQ APGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQ KFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLR SEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYW GQGTTVTVSS
231	**DVD1649L**	AB268VL	AB273VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYI DWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGV PSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDF ATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
232	**DVD1650H**	AB273VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGG VVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMS WVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTY YPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMD SLRPEDTGVYFCARGGVTKGYFDV WGQGTPVTVSS
233	**DVD1650L**	AB273VL	AB268VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVP SRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIAT YYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.47: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 4

Tabla 60

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
234	**DVD1651H**	AB269VH	AB273VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
235	**DVD1651L**	AB269VL	AB273VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
236	**DVD1652H**	AB273VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYFDVWGQGTTVTVSS
237	**DVD1652L**	AB273VL	AB269VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.48: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 4

Tabla 61

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 12345678901234567890123456789012345
238	**DVD1653H**	AB270VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSG FSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIW GGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQV SLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGY DLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPS VFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLE WMGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLT ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVSS
239	**DVD1653L**	AB270VL	AB273VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITST DIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNT LRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQP EDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIK R**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCRASSGIISYIDWFQQKPG KAPKRLIYATFDLASGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCRQVGSY PETFGQGTKLEIKR
240	**DVD1654H**	AB273VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWMGV NDPESGGTFYNQKFDGRVTLTADEST STAYMELSSLRSEDTAVYYCTRYSKW DSFDGMDYWGQGTTVTVSS**ASTKGP SVFPLAP**EVQLQESGPGLVKPSETLS LTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGL EWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISK DNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAK QRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
241	**DVD1654L**	AB273VL	AB270VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASS GIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLA SGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIK R**TVAAPSVFIFPP**DTQVTQSPSSLSAS VGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKP GKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSG SGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDN LPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.49: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 4

Tabla 62

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
242	**DVD1655H**	AB271VH	AB273VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNS KSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVS S**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAE VKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIH WVRQAPGQGLEWMGVNDPESGG TFYNQKFDGRVTLTADESTSTAYM ELSSLRSEDTAVYYCTRYSKWDSF DGMDYWGQGTTVTVSS
243	**DVD1655L**	AB271VL	AB273VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQ GNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTI SSLEAEDAATYYCLQSDNLPLTFG QGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCRASSGIIS YIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLAS GVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPE DFATYYCRQVGSYPETFGQGTKLE IKR
244	**DVD1656H**	AB273VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEW MGVNDPESGGTFYNQKFDGRVTL TADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY CTRYSKWDSFDGMDYWGQGTTVT VSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYG VSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDT YYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKL SSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDL YGMDYWGQGTLVTVSS
245	**DVD1656L**	AB273VL	AB271VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASS GIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATFDLA SGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FATYYCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR**T VAAPSVFIFPP**DTVVTQSPAFLSVTPGE KVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPDQPP KLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDF TFTISSLEAEDAATYYCLQSDNLPLTFG QGTKLEIKR

Ejemplo 2.50: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 1) con el conjunto de unión 4

Tabla 63

SEQ ID N°	Nombre de dominio variable DVD	Nombre de dominio variable exterior	Nombre de dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234
246	**DVD1657H**	AB272VH	AB273VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQ RTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS **ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGYTFTDYEIHWV RQAPGQGLEWMGVNDPESGGTFY NQKFDGRVTLTADESTSTAYMELSS LRSEDTAVYYCTRYSKWDSFDGMD YWGQGTTVTVSS
247	**DVD1657L**	AB272VL	AB273VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASSGIISYIDW FQQKPGKAPKRLIYATFDLASGVPS RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATY YCRQVGSYPETFGQGTKLEIKR
248	**DVD1658H**	AB273VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGYTFTDYEIHWVRQAPGQGLEWM GVNDPESGGTFYNQKFDGRVTLTA DESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCT RYSKWDSFDGMDYWGQGTTVTVS S**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAVSGFTLSDYGVS WIRQAPGKGLEWLGLIWGGGDTYY NSPLKSRLTISKDNSKSTVYLQMNSL RAEDTAVYYCAKQRTLWGYDLYGM DYWGQGTLVTVSS
249	**DVD1658L**	AB273VL	AB272VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SSGIISYIDWFQQKPGKAPKRLIYATF DLASGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSL QPEDFATYYCRQVGSYPETFGQGT KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**ETTVTQSP SSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.51: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 4

Tabla 64

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
250	**DVD1659H**	AB268VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEW VAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISR DNSKNTLFLQMDSLRPEDTGVYFC ARGGVTKGYFDVWGQGTPVTVSS **ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEV KKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIG WVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFA DYAQKFQGRVTITADESTTTAYMEL SGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNG YYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
251	**DVD1659L**	AB268VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQH**F**WSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQ SPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGS ELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHST SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEA EDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKV DIKR
252	**DVD1660H**	AB274VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC ARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQG TTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQL VESGGGVVQPGRSLRLSCSASGFI FSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYI SHGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNS KNTLFLQMDSLRPEDTGVYFCARG GVTKGYFDVWGQGTPVTVSS
253	**DVD1660L**	AB274VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQD IGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHST SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**T VAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKA PKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTF GQGTKLQITR

Ejemplo 2.52: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 4

Tabla 65

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234 5
254	**DVD1661H**	AB269VH	AB274VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSASG FIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWVAYIS HGGAGTYYPDSVKGRFTISRDNSKNTL FLQMDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGY FDVWGQGTPVTVSS**ASTKGPSVFPLA P**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKAS GGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGG ITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTT AYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFW NGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
255	**DVD1661L**	AB269VL	AB274VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASG NIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYNAKTLA DGVPSRFSGSGSGTDYTFTISSLQPED IATYYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR**TV AAPSVFIFPP**EIVLTQSPDFQSVTPKEK VTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPK LLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFG PGTKVDIKR
256	**DVD1662H**	AB274VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG GSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGI TPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTT AYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFW NGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTK GPSVFPLAP**EVQLVESGGGVVQPGRS LRLSCSASGFIFSRYDMSWVRQAPGK GLEWVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCA RGGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS
257	**DVD1662L**	AB274VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQD IGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHST SGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAED AGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**T VAAPSVFIFPP**DIQMTQSPSSLSASVG DRVTITCRASGNIHNYLTWYQQTPGKA PKLLIYNAKTLADGVPSRFSGSGSGTD YTFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTF GQGTKLQITR

Ejemplo 2.53: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 4

Tabla 66

SEQ ID N°	Nombre del dominio variable DVD	Nombre del dominio variable exterior	Nombre del dominio variable interior	Secuencia 1234567890123456789012345678901234567890123456789012345
258	**DVD1663H**	AB270VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
259	**DVD1663L**	AB270VL	AB274VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR
260	**DVD1664H**	AB274VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITADESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
261	**DVD1664L**	AB274VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTKVDIKR**TVAAPSV**

				F IF PPDTQVTQSPSSLSASVGDR VTITCITSTDIDVDMNWYQQKPG KPPKLLISQGNTLRPGVPSRFSS SGSGTDFTFTISSLQPEDFATYY CLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.54: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 4

Tabla 67

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 12345678901234567890123456789012345
262	**DVD1665H**	AB271VH	AB274VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEW LGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISK DNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYYC AKQRTLWGYDLYGMDYWGQGTL VTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQ SGAEVKKPGSSVKVSCKASGGSF GGYGIGWVRQAPGQGLEWMGGI TPFFGFADYAQKFQGRVTITADES TTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARD PNEFWNGYYSTHDFDSWGQGTT VTVSS
263	**DVD1665L**	AB271VL	AB274VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCIT STDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLIS QGNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCLQSDNLPLT FGQGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EI VLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKY ASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLT INGLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTF GPGTKVDIKR
264	**DVD1666H**	AB274VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCK ASGGSFGGYGIGWVRQAPGQGL EWMGGITPFFGFADYAQKFQGRV TITADESTTTAYMELSGLTSDDTAV YYCARDPNEFWNGYYSTHDFDS WGQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLA P**EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGFSLSDYGVSWIRQPPGKGLE WLGLIWGGGDTYYNSPLKSRLTIS KDNSKSQVSLKLSSVTAADTAVYY CAKQRTLWGYDLYGMDYWGQGT

				LVTVSS
265	**DVD1666L**	AB274VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRA SQDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIK YASHSTSGVPSRFSGSGSGTDFT LTINGLEAEDAGTYYCHQTDSLPY TFGPGTKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**D TVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQ GNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCLQSDNLPLTFG QGTKLEIKR

Ejemplo 2.55: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 2) con el conjunto de unión 4

Tabla 68

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 1234567890123456789012345678901234567890 12345
266	**DVD1667H**	AB272VH	AB274VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAK QRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTV SS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQSGA EVKKPGSSVKVSCKASGGSFGGY GIGWVRQAPGQGLEWMGGITPFF GFADYAQKFQGRVTITADESTTTAY MELSGLTSDDTAVYYCARDPNEFW NGYYSTHDFDSWGQGTTVTVSS
267	**DVD1667L**	AB272VL	AB274VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQ GNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTI SSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFG QGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLT QSPDFQSVTPKEKVTITCRASQDIG SELHWYQQKPDQPPKLLIKYASHS TSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINGLE AEDAGTYYCHQTDSLPYTFGPGTK VDIKR
268	**DVD1668H**	AB274VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKA SGGSFGGYGIGWVRQAPGQGLEW MGGITPFFGFADYAQKFQGRVTITA DESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYC ARDPNEFWNGYYSTHDFDSWGQG TTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQL

				VESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFT LSDYGVSWIRQAPGKGLEWLGLIW GGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSKST VYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQRTL WGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS
269	**DVD1668L**	AB274VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QDIGSELHWYQQKPDQPPKLLIKYA SHSTSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIN GLEAEDAGTYYCHQTDSLPYTFGP GTKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**ETTVT QSPSSLSASVGDRVTITCITSTDIDV DMNWYQQKPGKPPKLLISQGNTLR PGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQP EDFATYYCLQSDNLPLTFGQGTKL EIKR

Ejemplo 2.56: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 1) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 4
Tabla 69

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 1234567890123456789**0**123456789**0**12345
270	**DVD1669H**	AB268VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCS ASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLE WVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGV YFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVT VSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVQS GAEVKKPGESVKISCKASGGSFRS YGISWVRQAPGQGLEWMGGITHF FGITDYAQKFQGRVTITADESTTTA YMELSGLTSDDTAVYYCAREPND FWNGYYDTHDFDSWGQGTTVTV SS
271	**DVD1669L**	AB268VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLI YNAKTLADGVPSRFSGSGSGTDY TFTISSLQPEDIATYYCQHFWSIPY TFGQGTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**E IVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKY ASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTI NGLEAEDAATYYCHQSDTLPHTF GQGTKVDIKR
272	**DVD1670H**	AB275VH	AB268VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKA

				SGGSFRSYGISWVRQAPGQGLE WMGGITHFFGITDYAQKFQGRVTI TADESTTTAYMELSGLTSDDTAVY YCAREPNDFWNGYYDTHDFDSW GQGTTVTVSS**ASTKGPSVFPLAP** EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCS ASGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLE WVAYISHGGAGTYYPDSVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMDSLRPEDTGV YFCARGGVTKGYFDVWGQGTPVT VSS
273	**DVD1670L**	AB275VL	AB268VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRA SQNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIK YASHSISGVPSRFSGSGSGTDFTL TINGLEAEDAATYYCHQSDTLPHT FGQGTKVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DI QMTQSPSSLSASVGDRVTITCRAS GNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFT ISSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFG QGTKLQITR

Ejemplo 2.57: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 2) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 4

Tabla 70

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 12345678901234567890123456789012345
274	**DVD1671H**	AB269VH	AB275VH	EVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCSA SGFIFSRYDMSWVRQAPGKGLEWV AYISHGGAGTYYPDSVKGRFTISRD NSKNTLFLQMDSLRAEDTAVYYCAR GGVYKGYFDVWGQGTPVTVSS**AST** **KGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQ APGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
275	**DVD1671L**	AB269VL	AB275VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRA SGNIHNYLTWYQQTPGKAPKLLIYN AKTLADGVPSRFSGSGSGTDYTFTI SSLQPEDIATYYCQHFWSIPYTFGQ GTKLQITR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSEL

				HWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGV PSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDA ATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
276	**DVD1672H**	AB275VH	AB269VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLVESG GGVVQPGRSLRLSCSASGFIFSRYD MSWVRQAPGKGLEWVAYISHGGAG TYYPDSVKGRFTISRDNSKNTLFLQ MDSLRAEDTAVYYCARGGVYKGYF DVWGQGTPVTVSS
277	**DVD1672L**	AB275VL	AB269VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DIQMTQSP SSLSASVGDRVTITCRASGNIHNYLT WYQQTPGKAPKLLIYNAKTLADGVP SRFSGSGSGTDYTFTISSLQPEDIAT YYCQHFWSIPYTFGQGTKLQITR

Ejemplo 2.58: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 3) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 4

Tabla 71

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 12345678901234567890123456789012345
278	**DVD1673H**	AB270VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS** **TKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQ APGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
279	**DVD1673L**	AB270VL	AB275VL	DTQVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQG NTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISS LQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQGT

				KLEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPD FQSVTPKEKVTITCRASQNIGSELH WYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVP SRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAA TYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
280	**DVD1674H**	AB275VH	AB270VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYG VSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDT YYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLS SVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLY GMDYWGQGTLVTVSS
281	**DVD1674L**	AB275VL	AB270VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DTQVTQSP SSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDFAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.59: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 4) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 4

Tabla 72

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 1234567890123456789012345678901234567890 12345
282	**DVD1675H**	AB271VH	AB275VH	EVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS GFSLSDYGVSWIRQPPGKGLEWLG LIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDNSK SQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKQRT LWGYDLYGMDYWGQGTLVTVSS**AS** **TKGPSVFPLAP**EVQLVQSGAEVKKP GESVKISCKASGGSFRSYGISWVRQ APGQGLEWMGGITHFFGITDYAQKF QGRVTITADESTTTAYMELSGLTSD DTAVYYCAREPNDFWNGYYDTHDF DSWGQGTTVTVSS
283	**DVD1675L**	AB271VL	AB275VL	DTVVTQSPAFLSVTPGEKVTITCITST DIDVDMNWYQQKPDQPPKLLISQGN

				TLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTISSL EAEDAATYYCLQSDNLPLTFGQGTK LEIKR**TVAAPSVFIFPP**EIVLTQSPDF QSVTPKEKVTITCRASQNIGSELHW YQQKPDQSPKLLIKYASHSISGVPSR FSGSGSGTDFTLTINGLEAEDAATYY CHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
284	**DVD1676H**	AB275VH	AB271VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKAS GGSFRSYGISWVRQAPGQGLEWM GGITHFFGITDYAQKFQGRVTITADE STTTAYMELSGLTSDDTAVYYCARE PNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTTV TVSS**ASTKGPSVFPLAP**EVQLQESG PGLVKPSETLSLTCTVSGFSLSDYG VSWIRQPPGKGLEWLGLIWGGGDT YYNSPLKSRLTISKDNSKSQVSLKLS SVTAADTAVYYCAKQRTLWGYDLY GMDYWGQGTLVTVSS
285	**DVD1676L**	AB275VL	AB271VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQGT KVDIKR**TVAAPSVFIFPP**DTVVTQSP AFLSVTPGEKVTITCITSTDIDVDMN WYQQKPDQPPKLLISQGNTLRPGVP SRFSSSGSGTDFTFTISSLEAEDAAT YYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.60: Generación de DVD-Ig IL-1β (sec. 5) y IL-17 (sec. 3) con el conjunto de unión 4

Tabla 73

SEQ ID N°	**Nombre del dominio variable DVD**	**Nombre del dominio variable exterior**	**Nombre del dominio variable interior**	**Secuencia** 12345678901234567890123456789012345
286	**DVD1677H**	**AB272VH**	**AB275VH**	**EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAV SGFTLSDYGVSWIRQAPGKGLEWL GLIWGGGDTYYNSPLKSRLTISKDN SKSTVYLQMNSLRAEDTAVYYCAK QRTLWGYDLYGMDYWGQGTLVTV SSASTKGPSVFPLAPEVQLVQSGA EVKKPGESVKISCKASGGSFRSYGI SWVRQAPGQGLEWMGGITHFFGIT DYAQKFQGRVTITADESTTTAYMEL SGLTSDDTAVYYCAREPNDFWNGY YDTHDFDSWGQGTTVTVSS**

287	DVD1677L	AB272VL	AB275VL	ETTVTQSPSSLSASVGDRVTITCITS TDIDVDMNWYQQKPGKPPKLLISQ GNTLRPGVPSRFSSSGSGTDFTFTI SSLQPEDFATYYCLQSDNLPLTFGQ GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPEIVLTQS PDFQSVTPKEKVTITCRASQNIGSEL HWYQQKPDQSPKLLIKYASHSISGV PSRFSGSGSGTDFTLTINGLEAEDA ATYYCHQSDTLPHTFGQGTKVDIKR
288	DVD1678H	AB275VH	AB272VH	EVQLVQSGAEVKKPGESVKISCKA SGGSFRSYGISWVRQAPGQGLEW MGGITHFFGITDYAQKFQGRVTITAD ESTTTAYMELSGLTSDDTAVYYCAR EPNDFWNGYYDTHDFDSWGQGTT VTVSSASTKGPSVFPLAPEVQLVES GGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTLSD YGVSWIRQAPGKGLEWLGLIWGGG DTYYNSPLKSRLTISKDNSKSTVYL QMNSLRAEDTAVYYCAKQRTLWG YDLYGMDYWGQGTLVTVSS
289	DVD1678L	AB275VL	AB272VL	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRAS QNIGSELHWYQQKPDQSPKLLIKYA SHSISGVPSRFSGSGSGTDFTLTING LEAEDAATYYCHQSDTLPHTFGQG TKVDIKRTVAAPSVFIFPPETTVTQS PSSLSASVGDRVTITCITSTDIDVDM NWYQQKPGKPPKLLISQGNTLRPG VPSRFSSSGSGTDFTFTISSLQPEDF ATYYCLQSDNLPLTFGQGTKLEIKR

Ejemplo 2.61: Secuencias del vector de clonación usadas para clonar el anticuerpo parental y las secuencias DVD-Ig

Tabla 74

Nombre del vector	SEQ ID N°	Secuencias de nucleótidos 12345678901234567890123456789012345678901234567890123456789012345678901
V1	290	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGT CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA

	AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
	CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
	GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACCAGG
	TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC
	CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
	ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
	AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
	ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
	AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGC
	AAGGCCGGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTT
	ATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCG
	GAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAG
	ATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCGGACGAACTAAACCTG
	ACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCC
	CTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCACATG
	TGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAGTT
	GACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCT
	TTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACAT
	TGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGG
	GGGACATGTACCTCCCAGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACA
	CCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCC
	TCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTTAACC
	CTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGTATATACTATCCA
	GACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATAT
	GCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATAT
	CTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGA
	TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGA
	AGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTC
	TTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAA
	CAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACG
	CCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGC
	TATGACACCAATATAACCCTCACAAACCCCTTGGGCAATAAATACT
	AGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTAACAATAGAAATCCA
	TGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCTCACACGAA
	TTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATACTGG
	GGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCAT
	GTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGA
	CAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAA
	CGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCAC
	TCTTTTTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACA
	CGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTG
	GCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCAC
	AAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGG
	CGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTA
	CACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCTCAT
	ATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGT
	AGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCT
	ATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA
	TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTAT

	ATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATG CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTAT CCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCT ATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGAT AGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTA ATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAG CATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT TTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCA TATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCT GTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATG AGAATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTA TAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCA CTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTA AATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAA ATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT TCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGT TTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGAT CAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCG GTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGAT GAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTT GACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGA ATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGA TGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGT GATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGA AGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCG CCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGAC GAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCA AACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGC TCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCG GTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGG TAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCA ACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCAC TGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACT TTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTG AAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGT TTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATC TTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACA AAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGC TACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT ACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTC AAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGT TACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTT GGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGA ACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACA CCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCT TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTC GGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGT ATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCG

		ATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCC AGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTG CTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCG TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACG ACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAA TACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAG CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAAC GCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTAC ACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATA ACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTC TAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGC ATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGC CCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCA TGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCG GCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCC TAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATGGATAAAGTTTTAAACA GAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTAGGTCTTGAAAGGAG TGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCC CACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGT GCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGT ACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAG TGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCC AGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCT TTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCT GCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGG GAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTT GAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTG GTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCC ATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAG ATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGT TTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACA TGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGAC GGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGC GCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCG GCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTG CAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGG TGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTC GCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCG ATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGA GGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACT GAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTG CCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGT GGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTC TAGAGATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCAT GGAGTTTGGGCTGAGCTGGCTTTTTCTTGTCGCGATTTTAAAAGGT GTCCAGTGC
V2	291	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC

	CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTGAG CGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGACCTCGACCTCT GGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATT TTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTT GGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCC CCGGACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCG GGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAAC TGGGCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGG GGTTCTCTGACTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATT TGCCAACACTGAGTGGCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTG TGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAG CTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGGGGCCCAGGA AGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAG CTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTAT AAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGT AGTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTT ACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGT CCTAAGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTT ATTTACATGGGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGT CACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCC TGAATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAA TAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAA ACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGT TCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAAACC CCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATC TTTAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGG ATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCT AGTGCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGA CCAAGACAGGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGG AAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTA ACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAA ACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGG CACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAA TAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCG GTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATA CCTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGC GATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCAC AGGGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGG GCTAATGTTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAG CATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAAT CTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTA TATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCT ATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA TGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAG ATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATA CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGG

	GTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCC
	TAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGT
	AGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTA
	ATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAG
	TATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCAT
	GATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTC
	GTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTT
	CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCC
	TATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATG
	AGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGA
	GTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGC
	GGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAA
	GTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCG
	AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGA
	AGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGC
	GCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCC
	GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCAC
	AGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGT
	GCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGA
	CAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACAT
	GGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAAT
	GAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAA
	TGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCT
	AGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTT
	GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTG
	CTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGC
	AGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTAC
	ACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCG
	CTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCA
	AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAA
	TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCA
	AAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGT
	AGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTA
	ATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTT
	GTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGG
	CTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCG
	TAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACC
	TCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA
	GTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAG
	GCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCT
	TGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCT
	ATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTAT
	CCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTC
	CAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCA
	CCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGG
	AGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGG
	CCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCC
	TGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACC
	GCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGG

		AAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTG GCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAA GCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATT AGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTG TGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGAC CATGATTACGCCAAGCTCTAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCA GGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAG TCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTC CGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCA GAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAG GAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGA TGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCT TCTAGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGG GTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACT GGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGG GGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTT CGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTT CCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTG AATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTT CGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAG CCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGG CCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCT TTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGA CGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCT GCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCC CGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGC GGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGC TCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCG GCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGC CGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCC TTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGG CGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTC GTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCAC ACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGT AATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCAT TCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAG GTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCTCGAGATCCATT GTGCCCGGGCGCACCATGGACATGCGCGTGCCCGCCCAGCTGCTGG GCCTGCTGCTGCTGTGGTTCCCCGGCTCGCGATGC
V3	292	CAACCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTG AGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGA CTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGC CCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCA ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCA GTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGG AGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATGAGCGG CCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGC

	TAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTT TGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGT CGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCG GACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGG CAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGG GCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGT TCTCTGACTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGC CAACACTGAGTGGCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGG ACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTC TTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGGGGCCCAGGAAGA CTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAGCTA CCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATAAG GCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGT AGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACC CAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCT AAGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATT TACATGGGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCAC AAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGA ATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAA CTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACA AGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTCA GTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAAACCCCT TGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTT AACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATG TCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGT GCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCA AGACAGGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAA GAGAGTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACA CCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACA AAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGGCAC GCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAATAA GGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTC AAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCT GCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGAT CTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGG GTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCT AATGTTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCAT ATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTA TATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATAT GCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATA TCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGC TATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATT AGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTA GCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGT ATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATC TATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTAT ATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGAT

	AAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTG ATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTT AGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTAT TTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGA CAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTA TGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGC ATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTA AAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAAC TGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGA ACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCG GTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCA TACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGA AAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCT GCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAA CGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGG GGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAA GCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGG CAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGC TTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCA GGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTG ATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGC ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACG ACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTG AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGT TTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTT AAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAA TCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGA AAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATC TGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTT TGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTT CAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAG TTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCG CTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTC GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCG CAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGG AGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATG AGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCG GTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCT CTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGC CTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCT TTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGA TTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCT CGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAG CGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCC GATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCG GGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGG CACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGG AATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCAT

		GATTACGCCAAGCTCTAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGC AGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCC CGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGC CCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAG GCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAG GCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATGG ATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCT AGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGC AGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTC GGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGG AAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGG AGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGC AACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCC GCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAAT TACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGG GTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCC CTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCG CCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTC GATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGC TTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCA CACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGT GCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGC CACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCT GGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCA AGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGC TTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTC GGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTT CCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGC CGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTC TTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACT GAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAAT TCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCT CAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTG TCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTG CCCGGGCGCCACCATGACTTGGACCCCACTCCTCTTCCTCACCCTC CTCCTCCACTGCACAGGAAGCTTATCG
V4	293	ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGC AGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTC CAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGG ACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGA CTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGC CTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTGAG CGGCCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGACCTCGACCTCT GGCTAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATT TTTTGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTT GGTCGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCC CCGGACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCG GGGCAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAAC

	TGGGCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGG GGTTCTCTGACTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATT TGCCAACACTGAGTGGCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTG TGGACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAG CTCTTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGGGGCCCAGGA AGACTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAG CTACCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTAT AAGGCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGT AGTAGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTT ACCCAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGT CCTAAGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTT ATTTACATGGGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGT CACAAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCC TGAATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAA TAACTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAA ACAAGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGT TCAGTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAAACC CCTTGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATC TTTAACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGG ATGTCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCT AGTGCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGA CCAAGACAGGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGG AAAGAGAGTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTA ACACCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAA ACAAAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGG CACGCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAA TAAGGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCG GTCAAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATA CCTGCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGC GATCTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCAC AGGGTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGG GCTAATGTTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAG CATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAAT CTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTA TATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCT ATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATA TGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAG ATTAGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATA CTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGG GTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCC TAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGT AGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTA ATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAG TATATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCAT GATAAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTC GTGATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTT CTTAGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCC TATTTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATG AGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGA

	GTATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGC GGCATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAA GTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCG AACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGA AGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGC GCGGTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCC GCATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCAC AGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGT GCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGA CAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACAT GGGGGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAAT GAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAA TGGCAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCT AGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTT GCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTG CTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGC AGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTAC ACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCG CTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCA AGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAA TTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCA AAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGT AGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTA ATCTGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTT GTTTGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGG CTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCG TAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACC TCGCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAA GTCGTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAG GCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCT TGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCT ATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTAT CCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTC CAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCA CCTCTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGG AGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGG CCTTTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCC TGATTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACC GCTCGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGG AAGCGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTG GCCGATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAA GCGGGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATT AGGCACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTG TGGAATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGAC CATGATTACGCCAAGCTCTAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCA GGCAGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAG TCCCGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTC CGCCCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCA GAGGCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAG

		GAGGCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGA TGGATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCT TCTAGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTG GGCAGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGG GTCGGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACT GGGAAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGG GGGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTT CGCAACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTT CCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTG AATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTT CGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAG CCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGG CCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCT TTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGA CGCTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCT GCACACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCC CGTGCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGC GGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGC TCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCG GCAAGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGC CGCTTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCG CTCGGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCC TTTCCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGG CGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTC GTCTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCAC ACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGT AATTCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCAT TCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAG GTGTCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCTCGAGATCCATT GTGCCCGGGCGCACCATGACTTGGACCCCACTCCTCTTCCTCACCC TCCTCCTCCACTGCACAGGAAGCTTATCG
V5	294	CAACCCAAGGCTGCCCCCTCGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCTG AGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGA CTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGC CCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCA ACAACAAGTACGCGGCCAGCAGCTACCTGAGCCTGACGCCTGAGCA GTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGGG AGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCATGAGCGG CCGCTCGAGGCCGGCAAGGCCGGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGC TAATAAAGGAAATTTATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTT TGTGTCTCTCACTCGGAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGT CGAGATCCCTCGGAGATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCG GACGAACTAAACCTGACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGG CAGTGCATGTAATCCCTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGG GCCCTGTTCCACATGTGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGT TCTCTGACTGTAGTTGACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGC CAACACTGAGTGGCTTTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGG ACTGCAACACAACATTGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTC TTACACCAATGCTGGGGGACATGTACCTCCCAGGGGCCCAGGAAGA

	CTACGGGAGGCTACACCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAGCTA CCGATAAGCGGACCCTCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATAAG GCCCCCTTGTTAACCCTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGT AGTATATACTATCCAGACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACC CAACGGGAAGCATATGCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCT AAGGAACAGCGATATCTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATT TACATGGGGTCAGGATTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCAC AAGGGCAGTGGCTGAAGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGA ATCTTCGCCTGCTTCTTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAA CTGCTGAGTTGTGAACAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACA AGGTTTCAGGTGACGCCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTCA GTGGTGGCATTGTGCTATGACACCAATATAACCCTCACAAACCCCT TGGGCAATAAATACTAGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTT AACAATAGAAATCCATGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATG TCCATCTCACACGAATTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGT GCAATATGATACTGGGGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCA AGACAGGTGAACCATGTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAA GAGAGTGGACGCCGACAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACA CCCCCGAAAATTAAACGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACA AAGACAAGTGGCCACTCTTTTTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGGCAC GCGTCAGCCCCCACACGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAATAA GGGTGTAATAACTTGGCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTC AAACCACTTGCCCACAAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCT GCATAAGTAGGTGGGCGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGAT CTGGAGGACAAATTACACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGG GTTGTTGGTCCTCATATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCT AATGTTGCCATGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCAT ATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTA TATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATAT GCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATA TCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGC TATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATT AGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTA CCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTA GCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAA TCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGT ATATGCTATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATC TATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTAT ATGCTATCCTAATCTGTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGAT AAGCTGTCAAACATGAGAATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTG ATACGCCTATTTTTATAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTT AGACGTCAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTAT TTGTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGA CAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTA TGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGC ATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTA AAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAAC TGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGA ACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCG

	GTATTATCCCGTGTTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCA TACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGA AAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCT GCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAA CGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGG GGATCATGTAACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAA GCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGG CAACAACGTTGCGCAAACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGC TTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCA GGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTG ATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGC ACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACG ACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTG AGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGT TTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTT AAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAA TCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGA AAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATC TGCTGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTT TGCCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTT CAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAG TTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCG CTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTC GTGTCTTACCGGGTTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCG CAGCGGTCGGGCTGAACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGG AGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATG AGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCG GTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAG GGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCT CTGACTTGAGCGTCGATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGC CTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCT TTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGA TTCTGTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCT CGCCGCAGCCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAG CGGAAGAGCGCCCAATACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCC GATTCATTAATGCAGCTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCG GGCAGTGAGCGCAACGCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGG CACCCCAGGCTTTACACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGG AATTGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCAT GATTACGCCAAGCTCTAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGC AGAAGTATGCAAAGCATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCC CGCCCCTAACTCCGCCCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGC CCATTCTCCGCCCCATGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAG GCCGAGGCCGCCTCGGCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAG GCTTTTTTGGAGGCCTAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATGG ATAAAGTTTTAAACAGAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCT AGGTCTTGAAAGGAGTGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGC AGAGCGCACATCGCCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTC GGCAATTGAACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGG

		AAAGTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGG
		AGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGC
		AACGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCC
		GCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAAT
		TACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGG
		GTTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCC
		CTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCG
		CCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTC
		GATAAGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGC
		TTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCA
		CACTGGTATTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGT
		GCGTCCCAGCGCACATGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGC
		CACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCT
		GGTGCCTGGCCTCGCGCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCA
		AGGCTGGCCCGGTCGGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGC
		TTCCCGGCCCTGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTC
		GGGAGAGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTT
		CCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGC
		CGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTC
		TTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACT
		GAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAAT
		TCTCCTTGGAATTTGCCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCT
		CAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTG
		TCGTGAGGAATTCTCTAGAGATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTG
		CCCGGGGCGCCACCATGGACATGCGCGTGCCCGCCCAGCTGCTGGGC
		CTGCTGCTGCTGTGGTTCCCCGGCTCGCGATGC
V7	295	GCGTCGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCA
		AGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGA
		CTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
		ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGAC
		TCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGG
		CACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACC
		AAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACA
		CATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAAGCCGCGGGGGGACCGTCAGT
		CTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGG
		ACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
		CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAA
		TGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGT
		GTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCA
		AGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCAT
		CGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
		GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGCGAGGAGATGACCAAGAACCAGG
		TCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACATCGC
		CGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACC
		ACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCA
		AGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
		ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAG
		AGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGAGCGGCCGCTCGAGGCCGGC
		AAGGCCGGATCCCCCGACCTCGACCTCTGGCTAATAAAGGAAATTT

	ATTTTCATTGCAATAGTGTGTTGGAATTTTTTGTGTCTCTCACTCG GAAGGACATATGGGAGGGCAAATCATTTGGTCGAGATCCCTCGGAG ATCTCTAGCTAGAGGATCGATCCCCGCCCCGGACGAACTAAACCTG ACTACGACATCTCTGCCCCTTCTTCGCGGGGCAGTGCATGTAATCC CTTCAGTTGGTTGGTACAACTTGCCAACTGGGCCCTGTTCCACATG TGACACGGGGGGGGACCAAACACAAAGGGGTTCTCTGACTGTAGTT GACATCCTTATAAATGGATGTGCACATTTGCCAACACTGAGTGGCT TTCATCCTGGAGCAGACTTTGCAGTCTGTGGACTGCAACACAACAT TGCCTTTATGTGTAACTCTTGGCTGAAGCTCTTACACCAATGCTGG GGGACATGTACCTCCCAGGGGCCCAGGAAGACTACGGGAGGCTACA CCAACGTCAATCAGAGGGGCCTGTGTAGCTACCGATAAGCGGACCC TCAAGAGGGCATTAGCAATAGTGTTTATAAGGCCCCCTTGTTAACC CTAAACGGGTAGCATATGCTTCCCGGGTAGTAGTATATACTATCCA GACTAACCCTAATTCAATAGCATATGTTACCCAACGGGAAGCATAT GCTATCGAATTAGGGTTAGTAAAAGGGTCCTAAGGAACAGCGATAT CTCCCACCCCATGAGCTGTCACGGTTTTATTTACATGGGGTCAGGA TTCCACGAGGGTAGTGAACCATTTTAGTCACAAGGGCAGTGGCTGA AGATCAAGGAGCGGGCAGTGAACTCTCCTGAATCTTCGCCTGCTTC TTCATTCTCCTTCGTTTAGCTAATAGAATAACTGCTGAGTTGTGAA CAGTAAGGTGTATGTGAGGTGCTCGAAAACAAGGTTTCAGGTGACG CCCCCAGAATAAAATTTGGACGGGGGGTTCAGTGGTGGCATTGTGC TATGACACCAATATAACCCTCACAAACCCCTTGGGCAATAAATACT AGTGTAGGAATGAAACATTCTGAATATCTTTAACAATAGAAATCCA TGGGGTGGGGACAAGCCGTAAAGACTGGATGTCCATCTCACACGAA TTTATGGCTATGGGCAACACATAATCCTAGTGCAATATGATACTGG GGTTATTAAGATGTGTCCCAGGCAGGGACCAAGACAGGTGAACCAT GTTGTTACACTCTATTTGTAACAAGGGGAAAGAGAGTGGACGCCGA CAGCAGCGGACTCCACTGGTTGTCTCTAACACCCCCGAAAATTAAA CGGGGCTCCACGCCAATGGGGCCCATAAACAAAGACAAGTGGCCAC TCTTTTTTTTGAAATTGTGGAGTGGGGGCACGCGTCAGCCCCCACA CGCCGCCCTGCGGTTTTGGACTGTAAAATAAGGGTGTAATAACTTG GCTGATTGTAACCCCGCTAACCACTGCGGTCAAACCACTTGCCCAC AAAACCACTAATGGCACCCCGGGGAATACCTGCATAAGTAGGTGGG CGGGCCAAGATAGGGGCGCGATTGCTGCGATCTGGAGGACAAATTA CACACACTTGCGCCTGAGCGCCAAGCACAGGGTTGTTGGTCCTCAT ATTCACGAGGTCGCTGAGAGCACGGTGGGCTAATGTTGCCATGGGT AGCATATACTACCCAAATATCTGGATAGCATATGCTATCCTAATCT ATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATA TGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATTTAT ATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATG CTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCTGTAT CCGGGTAGCATATGCTATCCTAATAGAGATTAGGGTAGTATATGCT ATCCTAATTTATATCTGGGTAGCATATACTACCCAAATATCTGGAT AGCATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCATATGCTATCCTA ATCTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAG CATATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAAT TTATATCTGGGTAGCATAGGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGCA TATGCTATCCTAATCTATATCTGGGTAGTATATGCTATCCTAATCT GTATCCGGGTAGCATATGCTATCCTCATGATAAGCTGTCAAACATG

	AGAATTTTCTTGAAGACGAAAGGGCCTCGTGATACGCCTATTTTTA TAGGTTAATGTCATGATAATAATGGTTTCTTAGACGTCAGGTGGCA CTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTA AATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAA ATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTATTCAACATT TCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGCGGCATTTTGCCTTCCTGT TTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGAT CAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCG GTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGAT GAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTGTT GACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACACTATTCTCAGA ATGACTTGGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGA TGGCATGACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGT GATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGA AGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACTCG CCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGAC GAGCGTGACACCACGATGCCTGCAGCAATGGCAACAACGTTGCGCA AACTATTAACTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATT AATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGC TCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCG GTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGG TAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCA ACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCAC TGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCATATATACT TTAGATTGATTTAAAACTTCATTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTG AAGATCCTTTTTGATAATCTCATGACCAAAATCCCTTAACGTGAGT TTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATC TTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGCTGCTTGCAAACA AAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTGTTTGCCGGATCAAGAGC TACCAACTCTTTTTCCGAAGGTAACTGGCTTCAGCAGAGCGCAGAT ACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTC AAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTGT TACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTT GGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGA ACGGGGGGTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACA CCGAACTGAGATACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCT TCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTC GGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGT ATCTTTATAGTCCTGTCGGGTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTCG ATTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCC AGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTTTGCTGGCCTTTTG CTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCTGTGGATAACCG TATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAGCCGAACG ACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCCAA TACGCAAACCGCCTCTCCCCGCGCGTTGGCCGATTCATTAATGCAG CTGGCACGACAGGTTTCCCGACTGGAAAGCGGGCAGTGAGCGCAAC GCAATTAATGTGAGTTAGCTCACTCATTAGGCACCCCAGGCTTTAC ACTTTATGCTTCCGGCTCGTATGTTGTGTGGAATTGTGAGCGGATA ACAATTTCACACAGGAAACAGCTATGACCATGATTACGCCAAGCTC

	TAGCTAGAGGTCGAGTCCCTCCCCAGCAGGCAGAAGTATGCAAAGC ATGCATCTCAATTAGTCAGCAACCATAGTCCCGCCCCTAACTCCGC CCATCCCGCCCCTAACTCCGCCCAGTTCCGCCCATTCTCCGCCCCA TGGCTGACTAATTTTTTTTATTTATGCAGAGGCCGAGGCCGCCTCG GCCTCTGAGCTATTCCAGAAGTAGTGAGGAGGCTTTTTTGGAGGCC TAGGCTTTTGCAAAAAGCTTTGCAAAGATGGATAAAGTTTTAAACA GAGAGGAATCTTTGCAGCTAATGGACCTTCTAGGTCTTGAAAGGAG TGGGAATTGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCC CACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAACCGGT GCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGATGTCGTGT ACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGGGGAGAACCGTATATAAG TGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTTCGCAACGGGTTTGCCGCC AGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCT TTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCT GCAGTACGTGATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGG GAGAGTTCGAGGCCTTGCGCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTT GAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTG GTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCC ATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACGCTTTTTTTCTGGCAAG ATAGTCTTGTAAATGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTCGGT TTTTGGGGCCGCGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACA TGTTCGGCGAGGCGGGGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGAC GGGGGTAGTCTCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGC GCCGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTCG GCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCTGCTG CAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAGCGGGCGGG TGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGTCCTCAGCCGTC GCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCGGGCGCCGTCCAGGCACCTCG ATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGGA GGGGTTTTATGCGATGGAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACT GAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGGAATTTG CCCTTTTTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGT GGTTCAAAGTTTTTTTCTTCCATTTCAGGTGTCGTGAGGAATTCTC TAGAGATCCCTCGACCTCGAGATCCATTGTGCCCGGGCGCCACCAT GGAGTTTGGGCTGAGCTGGCTTTTTCTTGTCGCGATTTTAAAAGGT GTCCAGTGC

[0549] La presente divulgación incorpora por referencia la totalidad de las técnicas conocidas en el arte de la biología molecular y administración de drogas.. Entre estas técnicas incluyen, no taxativamente, aquéllas descritas en las siguientes publicaciones:

Ausubel et al. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993);

Ausubel et al. (eds.), Short Protocols In Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (4th edition, 1999) (ISBN 0-471-32938-X);

Giege, R. and Ducruix, A. Barrett, Crystallization of Nucleic Acids and Proteins, a Practical Approach, 2nd ea., pp. 20 1-16, Oxford University Press, New York, New York, (1999);

Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984);

Hammerling et al., in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681 (Elsevier, N.Y., 1981;

Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988);

Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991);

Kabat, E.A., *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publicación No. 91-3242;

Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5);

Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990);

Langer and Wise (eds.), Medical Applications of Controlled Release, CRC Press, Boca Raton, FL (1974);

Lu and Weiner eds., Cloning and Expression Vectors for Gene Function Analysis (2001) BioTechniques Press. Westborough, MA. 298 pp. (ISBN 1-881299-21-X);

Old, R.W. & S.B. Primrose, Principles of Gene Manipulation: An Introduction To Genetic Engineering (3d Ed. 1985) Blackwell Scientific Publications, Boston. Studies in Microbiology; V.2:409 pp. (ISBN 0-632-01318-4);

Robinson, J.R. (ed.), Sustained y Controlled Release Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, Inc., NY (1978);

Ruan, Q., Skinner, J.P. and Tetin, S.Y. Using non-fluorescent FRET acceptors in protein binding studies. Analyt. Biochemistry (2009), 393, 196-204;

Sambrook, J. et al. eds., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2d Ed. 1989) Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY. Vols. 1-3. (ISBN 0-87969-309-6);

Smolen and Ball (eds.), Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, John Wiley & Sons, NY (1984);

Winnacker, E.L. From Genes To Clones: Introduction To Gene Technology (1987) VCH Publishers, NY (translated by Horst Ibelgaufts). 634 pp. (ISBN 0-89573-614-4).

Incorporación por referencia

[0550] Los contenidos de todas las referencias citadas (incluyendo referencias de la literatura, patentes, solicitudes de patente, bases de datos y sitios de la red) que puedan citarse a lo largo de esta solicitud se incorporan expresamente en la presente por referencia en su totalidad para cualquier propósito, como lo son las referencias citadas en la misma. La práctica de la presente divulgación empleará, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de inmunología, biología molecular y biología celular, que son bien conocidas en el arte

Equivalencias

[0551] La presente divulgación puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse de su espíritu o características esenciales. Las realizaciones precedentes están para ser consecuentemente consideradas ilustrativas en todos los aspectos más que para limitar a la invención descripta en la presente solicitud. El alcance se indica de esa manera por las reinvindicaciones anexadas más que por la descripción precedente, y todos los cambios que se originen dentro del significado y el rango de equivalencia de las reinvindicaciones se pretende por lo tanto que sean abarcados en la presente solicitud.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL BAJO EL ARTÍCULO 19/PCT

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

Recibidas por el Departamento Internacional en Mayo 31, 2012 (31.05.12)

Reivindicamos:

1. Una proteína de unión que tiene la capacidad de unirse al menos a un blanco que comprende una cadena de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1,

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y la IL-17; y

en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-1β comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36 o 38, y/o en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-17 comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 40, 42 o 44.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde VD1 y/o VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 ó 44, respectivamente.

3. Una proteína de unión que tiene la capacidad de unirse al menos a un blanco que comprende una cadena de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de la cadena ligera;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena ligera;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1,

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y la IL-17; y

en donde el dominio variable de cadena ligera que se une a IL-1β comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37 o 39, y/o en donde el dominio variable de cadena ligera que se une a IL-17 comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 41, 43 o 45.

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45, respectivamente.

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, en donde (X1)n en la cadena pesada y/o liviana is (X1)0 y/o (X2)n en la cadena pesada y/o liviana is (X2)0.

6. Una proteína de unión, capaz de unirse a al menos a un blanco, la proteína de unión comprende una primera y segunda cadenas de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un primer conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; n es 0 ó 1; y

en donde dicha segunda cadena de polipéptidos comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un segundo conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 ó 1; y

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17; y

en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-1β comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36 o 38 y/o el dominio variable de cadena ligera que se une a IL-1β comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37 o 39; y/o en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-17 comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 40, 42 o 44, y/o el dominio variable de cadena ligera que se une a IL-17 comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 41, 43 o 45.

7. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y/o VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 o 44, respectivamente, y/o en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y/o VD2 comprenden SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 o 45, respectivamente.

8. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, en donde X1 es SEQ ID N°: 1-29.

9. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la proteína de unión comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos.

10. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, en donde la región Fc es una región Fc de secuencia variante.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, en donde la región Fc es de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE o IgD.

12- 17. (Canceladas)

18. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, en donde dicho primer VD1 se une a un primer blanco con una afinidad y/o potencia diferente de la afinidad y/o potencia con que dicho segundo VD2 se une a dicho segundo blanco.

19. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, en donde dicho primer anticuerpo parental, o porción de unión del mismo, y dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión del mismo, son un anticuerpo humano, un anticuerpo con injerto de CDR o un anticuerpo humanizado.

20- 23. (Canceladas).

24. Una proteína de unión capaz de unirse al menos a un blanco que comprende cuatro cadenas de polipéptidos, en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un primer conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; n es 0 ó 1; y

en donde las dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un segundo conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 ó 1; y

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17; y

en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-1β comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36 o 38 y/o el dominio variable de cadena ligera que se une a IL-1β comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37 o 39; y/o en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-17 comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 40, 42 o 44, y/o el dominio variable de cadena ligera que se une a IL-17 comprende al menos un CDR de SEQ ID N°: 41, 43 o 45.

25. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 24, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y/o VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 ó 44, respectivamente; y/o en donde al menos uno de los dominios variables de la cadena liviana VD1 y/o VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 ó 45, respectivamente.

26. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6 o 24 en donde dicha proteína de unión tiene una constante de asociación (K_{on}) a al menos un blanco de: al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; al menos $10^3M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; al menos $10^4M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; al menos $10^5M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; o al menos $10^6M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente, medida por resonancia de plasmón superficial.

27. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6 o 24 en donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_{off}) a al menos un blanco de: a lo sumo $10^{-3}s^{-1}$ aproximadamente; a lo sumo $10^{-4}s^{-1}$

aproximadamente; a lo sumo $10^{-5}s^{-1}$ aproximadamente; o a lo sumo $10^{-6}s^{-1}$ aproximadamente, medida por resonancia de plasmón superficial.

28. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, ó 24, en donde dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) de dichos uno más blancos de: a lo sumo 10^{-7} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-8} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-9} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-10} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-11} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-12} M aproximadamente; o a lo sumo 10^{-13} M, medida por resonancia de plasmón superficial.

29. Un conjugado de una proteína de unión que comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6 ó 24, donde dicho conjugado de proteína de unión comprende además una molécula de inmunoadhesión, un agente para obtener imágenes, un agente terapéutico y un agente citotóxico.

30. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicho agente para obtener imágenes es una marca radioactiva, una enzima, una marca fluorescente, una marca luminiscente, una marca bioluminiscente, una marca magnética o biotina.

31. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 30, en donde dicha radiomarca es: ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho o ^{153}Sm.

32. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicho agente terapéutico citotóxico es un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina y un agente apoptótico.

HOJA MODIFICADA (ARTICULO 19)

33. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6 ó 24, en donde dicha proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

34- 36. (Canceladas)

37. Un ácido nucleico aislado, que codifica una secuencia de aminoácidos de la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6 ó 24.

38. Un vector, que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 37.

39. El vector de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho vector es ADNpc, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO o pBJ.

40. Una célula huésped, que comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 38.

41. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 40, en donde dicha célula huésped es una célula procariota.

42. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicha célula huésped es *E. coli*.

43. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 40, en donde dicha célula huésped es una célula eucariota.

44. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 43, en donde dicha célula eucariota es una célula protista, una célula animal, una célula

vegetal o una célula fúngica.

45. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula animal es una célula de mamífero, una célula de ave o una célula de insecto.

46. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 45, en donde dicha célula huésped es una célula CHO.

47. la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 45, en donde dicha célula huésped es COS.

48. la célula huésped de acuerdo con la reivindicación 44, en donde dicha célula huésped es una célula de levadura.

49. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 48, en donde dicha célula de levadura es *Saccharomyces cerevisiae*.

50. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 45, en donde dicha célula huésped es una célula de insecto Sf9.

51. Un método para producir una proteína de unión, que comprende cultivar una célula huésped descrita en cualquiera de las reivindicaciones 40-50 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes como para producir la proteína de unión.

52-54. (Canceladas).

55. Una proteína de unión producida de acuerdo con el método de la reivindicación 51.

HOJA MODIFICADA (ARTICULO 19)

56. Una composición farmacéutica que comprende la proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3, 6, 24 o 91-94 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 56, que comprende adicionalmente al menos un agente terapéutico adicional.

58. La composición farmacéutica de la reivindicación 57, en donde dicho agente terapéutico adicional es un agente para obtener imágenes, un agente citotóxico, un inhibidor de la angiogénesis, un inhibidor de quinasas, un bloqueador de moléculas coestimulantes, un bloqueador de moléculas de adhesión, un anticuerpo anti-citoquina o fragmento funcional del mismo, metotrexato, ciclosporina, rapamicina, FK506, un marcador o reportero detectable, un antagonista de TNF, un antirreumatoideo, un relajante muscular, un narcótico, una droga antiinflamatoria no esteroidea (NSAID), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueador neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteroide, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona de crecimiento, un fármaco de reemplazo de hormonas, un radiofarmacéutico, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, una medicación para el asma, un beta agonista, un esteroide inhalado, una epinefrina o análogo, una citoquina, o un antagonista de citoquina.

59. Uso de la proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3, 6, 24 o 91-94 para tratar a un sujeto por una enfermedad o un trastorno, administrando al sujeto de modo tal que se logra dicho tratamiento.

60. El método de la reivindicación 59, en donde dicho trastorno es artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme,

artritis psoriática, artritis reactiva, espondiloartropatía, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatoria, diabetes mellitus dependiente de insulina, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis, esclerodermia, enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de transplante de órganos, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con el transplante de órganos, sarcoidosis, ateroesclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, uveítis, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, formas malignas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Addison, esporádica, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria de adultos (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, espondiloartropatía, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad bullosa autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliácea, penfigoide, enfermedad por IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis miálgica/enfermedad *Royal Free*, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, hepatitis B, hepatitis C, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada, esterilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura,

enfermedad pulmonar fibrótica, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, pneumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo mixtas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémicas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterans, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (hepatitis autoinmune o lupoide clásica), hepatitis autoinmune tipo-2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmune, resistencia a insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NOS, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, esterilidad masculina idiopática o NOS, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a una enfermedad del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still, esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/arteritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune bocioso (enfermedad

de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixedema primaria, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo, enfermedad hepática aguda, enfermedad hepática crónica, cirrosis alcohólica, daño hepático inducido por alcohol, colestasis, enfermedad hepática idiosincrática, hepatitis inducida por drogas, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos grupo B (GBS), trastornos mentales; depresión; esquizofrenia, enfermedades mediadas por tipo Th2 y tipo Th1, dolor agudo y crónico, dolor, distintos tipos de cáncer, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer de vejiga, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer rectal y formas malignas hematopoyéticas, leucemia, linfoma, abetalipoproteinemia, acrocianosis, aguda y procesos parasitarios o infecciosos crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia del SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo a aloinjertos, déficit de alfa-1-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina pectoris, degeneración de células del asta anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación auricular, fibrilación auricular sostenida o fibrilación auricular paroxística, taquicardia auricular, bloqueo aurículoventricular, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de transplante de médula ósea (BMT), bloqueo de ramas de haz de His, linfoma de Burkitt, acidez estomacal, arritmias cardíacas, síndrome de *atontamiento* cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación a una derivación [*bypass*] cardiopulmonar, rechazo al transplante de cartílago, degeneraciones de la corteza del cerebelo, trastornos del cerebelo, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con una quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico,

patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), intoxicación crónica por salicilato, carcinoma colorrectal, insuficiencia cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis por contacto, cor pulmonale, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados con una terapia con citoquinas, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpos difusos de Lewy, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos del ganglio basal, síndrome de Down en la edad madura, trastornos del movimiento inducidos por drogas que bloquean los receptores de dopamina del CNS, sensibilidad a drogas, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglotitis, infección por el virus Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y del cerebelo, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo al implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, sepsis fúngicas, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, rechazo a injertos de cualquier órgano tejido, sepsis Gram-negativa, sepsis Gram-positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo al transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis A, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimientos hiperquinéticos, reacciones de hipersensibilidad, pneumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimientos hipoquinéticos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, toxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesiones por reperfusión isquémica, accidente

cerebrovascular isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo al transplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo al transplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, metabólica/idiopática, migraña cefalea, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodiplásico, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar neonatal crónica, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma no Hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y ramas de la misma, trastornos arteriales oclusivos, terapia okt3, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo al transplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia maligna, rechazo al transplante de paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía neumocistitis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y síndrome de cambios de piel), síndrome de post-perfusión, síndrome postbomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsums, taquicardia por QRS estrecho regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, shock, anemia de células falsiformes, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome

de cambios de piel, rechazo al transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptococcica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, células T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades de las válvulas cardíacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, síndrome Wernicke-Korsakoff, síndrome Wilson, rechazo a xenoinjertos de cualquier órgano tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, anafilaxis, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, arteriosclerosis, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoinmune asociado con una infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, síndrome de pérdida de la audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS), miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune, blefaritis, bronquiectasias, penfigoide bulloso, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatrizal, síndrome clínicamente aislado (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, trastorno psiquiátrico en la niñez, dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por drogas, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme mayor, penfigoide gestacional, síndrome de Guillain-Barre (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Parkinson idiopática, pneumonía

intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria infecciosa ocular, enfermedad inflamatoria desmielinizante, enfermedad inflamatoria del corazón, enfermedad inflamatoria del riñón, IPF/UIP, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de las células de Langerhans, *Livido reticularis*, degeneración macular, poliangitis microscópica, morbus Bechterev; trastorno neuronal motor, penfigoide de la membrana mucosa, insuficiencia multiorgánica, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de las raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis no-A no-B, neuritis óptica, osteolisis, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva arterial periferica (PAOD), enfermedad vascular periferica (PVD), enfermedad arterial periferica (PAD), flebitis, poliarteritis nodosa (o periarteritis nodosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA Poliarticular, síndrome de deficiencia poliendócrina, polimiositis, síndrome de post-bomba, parkinsonismo primario, cáncer de próstata y rectal y formas malignas hematológicas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulos rojos pura, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, SAPHO (sinovitis, acne, pustulosis, hiperostosis y osteitis), esclerodermia, amiloidosis secundaria, pulmón de shock, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad del tejido conectivo asociada a siliconas, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral), reacción alérgica de Tipo 1, diabetes de Tipo II, urticaria, pneumonía intersticial usual (UIP), conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda, o cicatrización de heridas.

HOJA MODIFICADA (ARTICULO 19)

61. El uso de acuerdo con la reivindicación 60, en donde dicha administración al sujeto comprende parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intraventricular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracolónico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericardíaco, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal y transdérmico.

62. Un método para generar una proteína de unión capaz de unir al menos un blanco que comprende los pasos de

a) obtener un primer anticuerpo parental, o una porción de unión al mismo;

b) obtener un segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al mismo;

c) construir la cadena de polipéptidos de acuerdo con las reivindicaciones 1, 3, 6, 24 o 91-94; y

d) expresar la cadena o cadenas de polipéptidos de modo que se genera una proteína de unión capaz de unirse a al menos un blanco.

63. El método de la reivindicación 62, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y/o VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44 y/o en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y/o VD2 comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

64. El método de la reivindicación 62, en donde dicho primer anticuerpo parental, o porción de unión al mismo, y dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión al mismo, son un anticuerpo humano, un

anticuerpo con injerto de CDR o un anticuerpo humanizado.

65- 67. (Canceladas)

68. El método de la reivindicación 62, en donde la región Fc es una variante de la secuencia de la región Fc.

69. El método de la reivindicación 62, en donde la región Fc es de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE o IgD.

70-73 (Canceladas).

74. El método de la reivindicación 62, en donde dicho primer anticuerpo parental, o porción de unión al mismo, se une a un primer blanco con una afinidad diferente que la afinidad con la que dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión al mismo se une a dicho segundo blanco.

75. El método de la reivindicación 62, en donde dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al mismo, se une a dicho primer blanco con una potencia diferente que la potencia con que dicho segundo anticuerpo parental o porción de unión al mismo, se une a dicho segundo blanco.

76. Un método para determinar la presencia de al menos un antígeno o un fragmento de éste en una muestra de prueba a través de un immunoensayo,
en donde el immunoensayo comprende poner en contacto la muestra de prueba con al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable,
en donde la al menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 24, o 91-94.

77. El método de la reivindicación 76, que comprende adicionalmente:

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el blanco o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable se une a la proteína de unión o a un epitope en el blanco o en un fragmento de éste al que no se une la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) detectar la presencia del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la presencia del blanco o de un fragmento de éste presenta una correlación directa con la señal que es generada por la marca detectable.

78. El método de la reivindicación 76, que comprende adicionalmente

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el blanco o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable compite con el blanco o con un fragmento de éste por la unión a la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) detectar la presencia del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la presencia del blanco o de un fragmento de éste presenta una correlación indirecta con la señal que es generada por la marca detectable.

79. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en donde la muestra de prueba proviene de un paciente y el método también comprende diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficiencia del tratamiento

terapéutico/profiláctico en el paciente, y

En donde, si el método también comprende evaluar la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, opcionalmente también comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente para mejorar la eficacia, según sea necesario..

80. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en donde el método está adaptado a un sistema automatizado o a un sistema semi-automatizado.

81. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76-78, en donde el método permite determinar la presencia de más de un blanco en la muestra.

82. Un método para determinar la cantidad o la concentración de un blanco o de un fragmento de éste en una muestra de prueba a través de un immunoensayo,

en donde el immunoensayo (a) emplea al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable y (b) comprende comparar la señal generada por la marca detectable con un control o un calibrador que comprende el blanco o un fragmento de éste,

en donde el calibrador opcionalmente es parte de una serie de calibradores en la que cada calibrador difiere de los otros calibradores en la serie por la concentración del blanco o de un fragmento de éste,

y donde la al menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 24, o 91-94.

83. El método de la reivindicación 82, que comprende adicionalmente

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el blanco o en un

fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable se une a un epitope en el blanco o en un fragmento de éste al que no se une la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) determinar la cantidad o la concentración del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la cantidad o la concentración del blanco o un fragmento de éste son directamente proporcionales a la señal que es generada por la marca detectable.

84. El método de la reivindicación 82, que comprende adicionalmente

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el blanco o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable compite con el blanco o con un fragmento de éste por la unión a la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) determinar la cantidad o la concentración del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la cantidad o la concentración del blanco o de un fragmento de éste son indirectamente proporcionales a la señal que es generada por la marca detectable.

85. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde la muestra de prueba proviene de un paciente y el método también comprende diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, y

en donde, si el método también comprende evaluar la eficiencia del

tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, opcionalmente también comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente para mejorar la eficacia, según sea necesario.

86. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde el método está adaptado a un sistema automatizado o a un sistema semi-automatizado.

87. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82-84, en donde el método determina la presencia de más de un blanco en la muestra.

88. Un kit para evaluar la presencia o la concentración de un blanco o de un fragmento de éste en una muestra de prueba,

Dicho kit comprende (a) instrucciones para evaluar la presencia del blanco o de un fragmento de éste en la muestra de prueba y (b) al menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 24, o 91-94.

89. La proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 24, en donde los dominios variables de cadena pesada VD1 y VD2, si están presentes, comprenden tres CDR seleccionadas entre SEQ ID Nº 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44, respectivamente, y en donde los dominios variables de cadena liviana VD1 y VD2, si están presentes, comprenden tres CDR seleccionadas entre SEQ ID Nº 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45, respectivamente.

90. La proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 24, en donde los dominios variables de cadena pesada VD1 y/o VD2, si están presentes, comprenden SEQ ID Nº 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44, respectivamente y en donde los dominios variables de cadena liviana VD1 y VD2, si están presentes, comprenden SEQ ID Nº 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45, respectivamente.

91. Una proteína de unión que tiene la capacidad de unirse al menos a un blanco que comprende una cadena de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

n es 0 ó 1,

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y la IL-17; y

en donde adicionalmente la proteína de unión se une a:

(a) IL-1β tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 8.50 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 2.80 x 10^{-9} M aproximadamente, medida por resonancia de plasmon superficial, y/o

(b) IL-17 tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 1.00 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 1.20 x 10^{-8} M aproximadamente.

92. Una proteína de unión capaz de unirse al menos a un blanco que comprende una cadena de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 ó 1,

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y la IL-17; y

en donde adicionalmente la proteína de unión se une a:

(c) IL-1β tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 8.50 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 2.80 x 10^{-9} M aproximadamente, medida por resonancia de plasmon superficial, y/o

(d) IL-17 tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 1.00 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 1.20 x 10^{-8} M aproximadamente.

93. Una proteína de unión, capaz de unirse a al menos a un blanco que comprende una primera y segunda cadenas de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un primer conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; n es 0 ó 1; y

en donde dicha segunda cadena de polipéptidos comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un segundo conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

n es 0 ó 1; y

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17; y

en donde adicionalmente la proteína de unión se une a:

(a) IL-1β tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 8.50 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 2.80 x 10^{-9} M aproximadamente, medida por resonancia de plasmon superficial, y/o

(b) IL-17 tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 1.00 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 1.20 x 10^{-8} M aproximadamente.

94. Una proteína de unión capaz de unirse al menos a un blanco que comprende cuatro cadenas de polipéptidos, en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un primer conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; n es 0 ó 1; y

en donde las dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un segundo conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

n es 0 ó 1; y

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17; y

en donde adicionalmente la proteína de unión se une a:

(a) IL-1β tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 8.50 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo

sumo 2.80 x 10^{-9} M aproximadamente, medida por resonancia de plasmon superficial, y/o

(b) IL-17 tiene una constante de disociación (K_{off}) de a lo sumo 1.00 x $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente, y/o tiene una constante de disociación (K_D) de a lo sumo 1.20 x 10^{-8} M aproximadamente.

95. Una proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1 o 91, en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-1β comprende tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36 o 38, y/o en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-17 comprende tres CDR de SEQ ID N°: 40, 42 o 44.

96. Una proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 3 o 92, en donde el dominio variable de cadena liviana que se une a IL-1β comprende tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37 o 39, y/o en donde el dominio variable de cadena liviana que se une a IL-17 comprende tres CDR de SEQ ID N°: 41, 43 o 45.

97. Una proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, 24, 93 o 94, en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-1β comprende tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36 o 38, y/o en donde el dominio variable de cadena liviana que se une a IL-1β comprende tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37 o 39; y/o en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-17 comprende tres CDR de SEQ ID N°: 40, 42 o 44 y/o en donde el dominio variable de cadena pesada que se une a IL-17 comprende tres CDR de SEQ ID N°: 41, 43 o 45.

98. La proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 91- 94, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y/o VD2, si están presentes, comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 o

44, y en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y/o VD2, si están presentes, comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 o 45, respectivamente.

99. La proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 91- 94, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y VD2, si están presentes, comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 o 44, y en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y VD2, si están presentes, comprenden tres CDR de SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 o 45, respectivamente.

100. La proteína de unión de acuerdo con las reivindicaciones 91- 94, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y/o VD2, si están presentes, comprenden SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 o 44, y/o en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y/o VD2, si están presentes, comprenden SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 o 45, respectivamente.

101. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 91-94, en donde los dominios variables de la cadena pesada VD1 y VD2, si están presentes, comprenden SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 o 44, y/o en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y/o VD2, si están presentes, comprenden SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 o 45, respectivamente.

102. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 6, 24, 91, 93 o 94, en donde (X1)n entre el primer y segundo dominio variable de cadena liviana no es CL.

103. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde (X1)n entre el primer y segundo dominio variable de cadena liviana no es CL.

104. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 91-94 en donde (X1)n es SEQ ID N°: 12, 13, 21 o 22.

105. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde (X1)n es SEQ ID N°: 12, 13, 21 o 22.

106. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 91-94 en donde la proteína de unión comprende: DVD1262 (que comprende SEQ ID N°: 50 y SEQ ID N°: 51); DVD1263 (que comprende SEQ ID N°: 52 y SEQ ID N°: 53); DVD1264 (que comprende SEQ ID N°: 54 y SEQ ID N°: 55); DVD1265 (que comprende SEQ ID N°: 56 y SEQ ID N°: 57); DVD1266 (que comprende SEQ ID N°: 58 y SEQ ID N°: 59); DVD1267 (que comprende SEQ ID N°: 60 y SEQ ID N°: 61); DVD1268 (que comprende SEQ ID N°: 62 y SEQ ID N°: 63); DVD1269 (que comprende SEQ ID N°: 64 y SEQ ID N°: 65); DVD1270 (que comprende SEQ ID N°: 66 y SEQ ID N°: 67); DVD1271 (que comprende SEQ ID N°: 68 y SEQ ID N°: 69); DVD1272 (que comprende SEQ ID N°: 70 y SEQ ID N°: 71); DVD1273 (que comprende SEQ ID N°: 72 y SEQ ID N°: 73); DVD1274 (que comprende SEQ ID N°: 74 y SEQ ID N°: 75); DVD1275 (que comprende SEQ ID N°: 76 y SEQ ID N°: 77); DVD1276 (que comprende SEQ ID N°: 78 y SEQ ID N°: 79); DVD1277 (que comprende SEQ ID N°: 80 y SEQ ID N°: 81); DVD1278 (que comprende SEQ ID N°: 82 y SEQ ID N°: 83); DVD1279 (que comprende SEQ ID N°: 84 y SEQ ID N°: 85); DVD1280 (que comprende SEQ ID N°: 86 y SEQ ID N°: 87); DVD1281 (que comprende SEQ ID N°: 88 y SEQ ID N°: 89); DVD1282 (que comprende SEQ ID N°: 90 y SEQ ID N°: 91); DVD1283 (que comprende SEQ ID N°: 92 y SEQ ID N°: 93); DVD1284 (que comprende SEQ ID N°: 94 y SEQ ID N°: 95); DVD1285 (que comprende SEQ ID N°: 96 y SEQ ID N°: 97); DVD1286 (que

comprende SEQ ID N°: 98 y SEQ ID N°: 99); DVD1287 (que comprende SEQ ID N°: 100 y SEQ ID N°: 101); DVD1288 (que comprende SEQ ID N°: 102 y SEQ ID N°: 103); DVD1289 (que comprende SEQ ID N°: 104 y SEQ ID N°: 105); DVD1290 (que comprende SEQ ID N°: 106 y SEQ ID N°: 107); DVD1291 (que comprende SEQ ID N°: 108 y SEQ ID N°: 109); DVD1589 (que comprende SEQ ID N°: 110 y SEQ ID N°: 111); DVD1590 (que comprende SEQ ID N°: 112 y SEQ ID N°: 113); DVD1591 (que comprende SEQ ID N°: 114 y SEQ ID N°: 115); DVD1592 (que comprende SEQ ID N°: 116 y SEQ ID N°: 117); DVD1593 (que comprende SEQ ID N°: 118 y SEQ ID N°: 119); DVD1594 (que comprende SEQ ID N°: 120 y SEQ ID N°: 121); DVD1595 (que comprende SEQ ID N°: 122 y SEQ ID N°: 123); DVD1596 (que comprende SEQ ID N°: 124 y SEQ ID N°: 125); DVD1597 (que comprende SEQ ID N°: 126 y SEQ ID N°: 127); DVD1598 (que comprende SEQ ID N°: 128 y SEQ ID N°: 129); DVD1599 (que comprende SEQ ID N°: 130 y SEQ ID N°: 131); DVD1600 (que comprende SEQ ID N°: 132 y SEQ ID N°: 133); DVD1601 (que comprende SEQ ID N°: 134 y SEQ ID N°: 135); DVD1602 (que comprende SEQ ID N°: 136 y SEQ ID N°: 137); DVD1603 (que comprende SEQ ID N°: 138 y SEQ ID N°: 139); DVD1604 (que comprende SEQ ID N°: 140 y SEQ ID N°: 141); DVD1605 (que comprende SEQ ID N°: 142 y SEQ ID N°: 143); DVD1606 (que comprende SEQ ID N°: 144 y SEQ ID N°: 145); DVD1607 (que comprende SEQ ID N°: 146 y SEQ ID N°: 147); DVD1608 (que comprende SEQ ID N°: 148 y SEQ ID N°: 149); DVD1609 (que comprende SEQ ID N°: 150 y SEQ ID N°: 151); DVD1610 (que comprende SEQ ID N°: 152 y SEQ ID N°: 153); DVD1611 (que comprende SEQ ID N°: 154 y SEQ ID N°: 155); DVD1612 (que comprende SEQ ID N°: 156 y SEQ ID N°: 157); DVD1613 (que comprende SEQ ID N°: 158 y SEQ ID N°: 159); DVD1614 (que comprende SEQ ID N°: 160 y SEQ ID N°: 161); DVD1615 (que comprende SEQ ID N°: 162 y SEQ ID N°: 163); DVD1616 (que comprende SEQ ID N°: 164 y SEQ ID N°: 165); DVD1617 (que comprende SEQ ID N°: 166 y SEQ ID N°: 167); DVD1618 (que comprende SEQ ID N°: 168 y SEQ ID N°: 169); DVD1619 (que comprende SEQ ID N°: 170 y SEQ ID N°: 171); DVD1620 (que comprende SEQ ID N°: 172

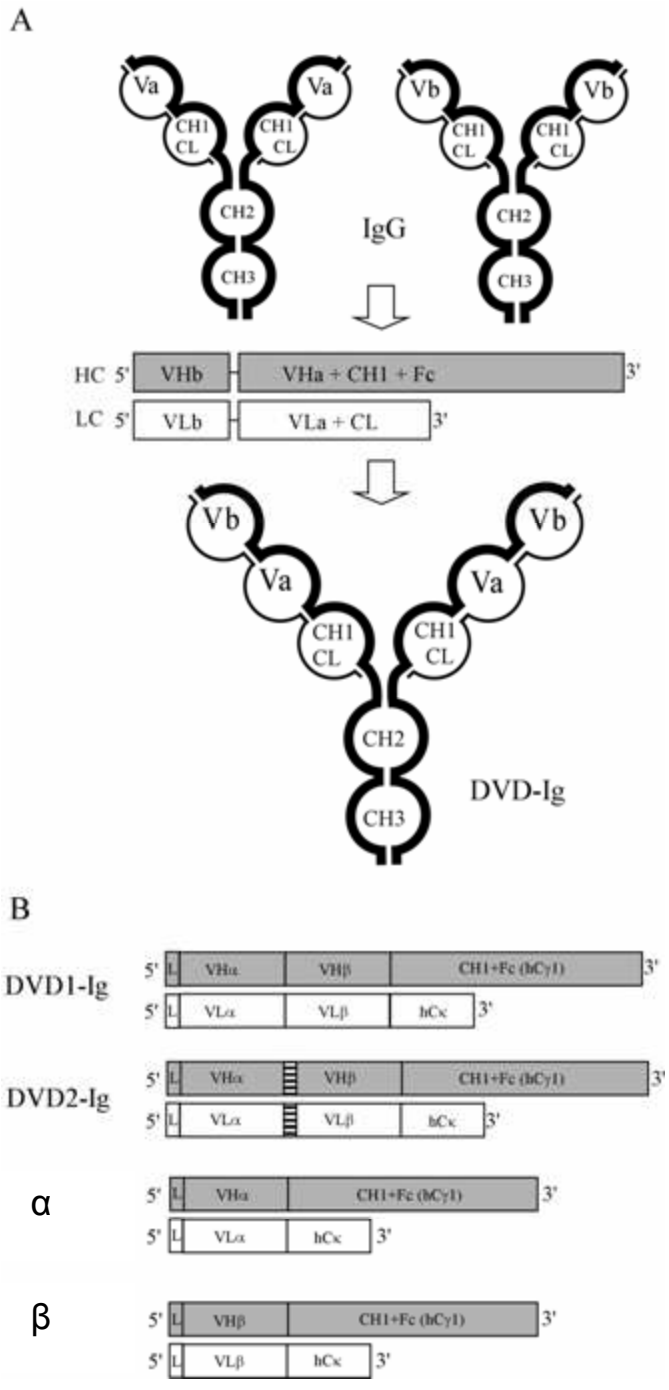
y SEQ ID N°: 173); DVD1621 (que comprende SEQ ID N°: 174 y SEQ ID N°: 175); DVD1622 (que comprende SEQ ID N°: 176 y SEQ ID N°: 177); DVD1623 (que comprende SEQ ID N°: 178 y SEQ ID N°: 179); DVD1624 (que comprende SEQ ID N°: 180 y SEQ ID N°: 181); DVD1625 (que comprende SEQ ID N°: 182 y SEQ ID N°: 183); DVD1626 (que comprende SEQ ID N°: 184 y SEQ ID N°: 185); DVD1627 (que comprende SEQ ID N°: 186 y SEQ ID N°: 187); DVD1628 (que comprende SEQ ID N°: 188 y SEQ ID N°: 189); DVD1629 (que comprende SEQ ID N°: 190 y SEQ ID N°: 191); DVD1630 (que comprende SEQ ID N°: 192 y SEQ ID N°: 193); DVD1631 (que comprende SEQ ID N°: 194 y SEQ ID N°: 195); DVD1632 (que comprende SEQ ID N°: 196 y SEQ ID N°: 197); DVD1633 (que comprende SEQ ID N°: 198 y SEQ ID N°: 199); DVD1634 (que comprende SEQ ID N°: 200 y SEQ ID N°: 201); DVD1635 (que comprende SEQ ID N°: 202 y SEQ ID N°: 203); DVD1636 (que comprende SEQ ID N°: 204 y SEQ ID N°: 205); DVD1637 (que comprende SEQ ID N°: 206 y SEQ ID N°: 207); DVD1638 (que comprende SEQ ID N°: 208 y SEQ ID N°: 209); DVD1639 (que comprende SEQ ID N°: 210 y SEQ ID N°: 211); DVD1640 (que comprende SEQ ID N°: 212 y SEQ ID N°: 213); DVD1641 (que comprende SEQ ID N°: 214 y SEQ ID N°: 215); DVD1642 (que comprende SEQ ID N°: 216 y SEQ ID N°: 217); DVD1643 (que comprende SEQ ID N°: 218 y SEQ ID N°: 219); DVD1644 (que comprende SEQ ID N°: 220 y SEQ ID N°: 221); DVD1645 (que comprende SEQ ID N°: 222 y SEQ ID N°: 223); DVD1646 (que comprende SEQ ID N°: 224 y SEQ ID N°: 225); DVD1647 (que comprende SEQ ID N°: 226 y SEQ ID N°: 227); DVD1648 (que comprende SEQ ID N°: 228 y SEQ ID N°: 229); DVD1649 (que comprende SEQ ID N°: 230 y SEQ ID N°: 231); DVD1650 (que comprende SEQ ID N°: 232 y SEQ ID N°: 233); DVD1651 (que comprende SEQ ID N°: 234 y SEQ ID N°: 235); DVD1652 (que comprende SEQ ID N°: 236 y SEQ ID N°: 237); DVD1653 (que comprende SEQ ID N°: 238 y SEQ ID N°: 239); DVD1654 (que comprende SEQ ID N°: 240 y SEQ ID N°: 241); DVD1655 (que comprende SEQ ID N°: 242 y SEQ ID N°: 243); DVD1656 (que comprende SEQ ID N°: 244 y SEQ ID N°: 245); DVD1657 (que comprende SEQ ID N°: 246 y SEQ ID N°: 247); DVD1658

(que comprende SEQ ID N°: 248 y SEQ ID N°: 249); DVD1659 (que comprende SEQ ID N°: 250 y SEQ ID N°: 251); DVD1660 (que comprende SEQ ID N°: 252 y SEQ ID N°: 253); DVD1661 (que comprende SEQ ID N°: 254 y SEQ ID N°: 255); DVD1662 (que comprende SEQ ID N°: 256 y SEQ ID N°: 257); DVD1663 (que comprende SEQ ID N°: 258 y SEQ ID N°: 259); DVD1664 (que comprende SEQ ID N°: 260 y SEQ ID N°: 261); DVD1665 (que comprende SEQ ID N°: 262 y SEQ ID N°: 263); DVD1666 (que comprende SEQ ID N°: 264 y SEQ ID N°: 265); DVD1667 (que comprende SEQ ID N°: 266 y SEQ ID N°: 267); DVD1668 (que comprende SEQ ID N°: 268 y SEQ ID N°: 269); DVD1669 (que comprende SEQ ID N°: 270 y SEQ ID N°: 271); DVD1670 (que comprende SEQ ID N°: 272 y SEQ ID N°: 273); DVD1671 (que comprende SEQ ID N°: 274 y SEQ ID N°: 275); DVD1672 (que comprende SEQ ID N°: 276 y SEQ ID N°: 277); DVD1673 (que comprende SEQ ID N°: 278 y SEQ ID N°: 279); DVD1674 (que comprende SEQ ID N°: 280 y SEQ ID N°: 281); DVD1675 (que comprende SEQ ID N°: 282 y SEQ ID N°: 283); DVD1676 (que comprende SEQ ID N°: 284 y SEQ ID N°: 285); DVD1677 (que comprende SEQ ID N°: 286 y SEQ ID N°: 287); o DVD1678 (que comprende SEQ ID N°: 288 y SEQ ID N°: 289).

107. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 91-94 en donde la proteína de unión neutraliza a IL-1β con una EC50 de a lo sumo 27.12 nM, según mediciones hechas con un ensayo de neutralización de IL-1β.

108. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24, o 91-94 en donde la proteína de unión neutraliza a IL-17 con una EC50 de a lo sumo 2.613 nM, según mediciones hechas con un ensayo de neutralización de IL-17.

Figura 1


A
Va
Vb
CH1
CL
CH2
CH3
IgG
HC 5'
VHb
VHa + CH1 + Fc
3'
LC 5'
VLb
VLa + CL
3'
DVD-Ig
B
DVD1-Ig
DVD2-Ig
α
β
5'
L
VHα
VHβ
CH1+Fc (hCγ1)
VLα
VLβ
hCκ
3'

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-02-27-116
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

TRASPASO

Este Traspaso de Patente ("Traspaso") se hace y celebra el 1 de agosto de 2012 por y entre Abbott Laboratories, una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Illinois, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 EE.UU. ("Abbott") y AbbVie Inc., una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Delaware, con domicilio en 1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064 EE.UU. ("AbbVie").

POR CUANTO, Abbott ha acordado traspasar y transferir a AbbVie y AbbVie ha acordado adquirir y aceptar de Abbott las solicitudes de patente y patentes indicadas en el Anexo A de Patentes de Abbott ("las Patentes de Abbott") adjunto al presente.

AHORA, POR LO TANTO, en contraprestación de las premisas, convenios mutuos y disposiciones contenidas en el presente, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, y con la intención de que por el presente sea jurídicamente vinculante, las partes del presente acuerdan suscribir este Traspaso, así:

1.0 Traspaso. Abbott ha traspasado y/o por el presente traspasa, transfiere y cede a AbbVie, todo el derecho, título e interés de Abbott (i) en y de las invenciones reivindicadas en las Patentes de Abbott, incluyendo todas las patentes que se otorguen de dichas solicitudes sobre dichas Patentes de Abbott o cualquier continuación, continuación en parte, división, renovación, sustituto, reexamen o reemisión de la misma, incluyendo cualquier patente obtenida con base en una reivindicación de prioridad de cualquier patente o solicitud de patente sobre dichas Patentes de Abbott y (ii) en y de todos los derechos para demandar por y recaudar daños que resulten de infracciones pasadas, presentes y futuras de dichas patentes y solicitudes de patente en (i).

2.0 Disfrute. Las patentes y solicitudes de patente sujetas al Párrafo I serán tenidas y disfrutadas por AbbVie, para el uso y beneficio de AbbVie, y para los representantes legales y cesionarios de AbbVie, hasta el final del término o términos para el cual la misma se otorgue, tan completa y

enteramente como la misma hubiese sido tenida por Abbott si este traspaso y transferencia no se hubiese hecho.

3.0 Asistencia. Las partes de este Traspaso harán esfuerzos comercialmente razonables para tomar, o hacer que se tomen, todas las acciones, y para hacer, u ocasionar que se hagan, todas las cosas, necesarias o aconsejables para consumar las transacciones contempladas por este Traspaso. Sin limitación de lo anterior, Abbott y AbbVie cooperarán una con la otra sin consideración adicional para suscribir y entregar, o harán esfuerzos comercialmente razonables para ocasionar que se suscriban y entreguen, todos los documentos según sean razonablemente necesarios para asegurar el traspaso en AbbVie de todos los derechos traspasados a AbbVie por este Traspaso, incluyendo sin limitación todos los documentos requeridos para registrar este Traspaso ante las oficinas de patentes locales.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, cada una de las partes ha suscrito este Traspaso de Patente, o ha ocasionado que este Traspaso de Patente sea suscrito en su nombre por un representante debidamente autorizado, todo en la fecha escrita anteriormente.

Abbott Laboratories
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Thomas Freyman
Cargo: Vicepresidente Ejecutivo, Gerente Financiero y de Finanzas

Estado de Illinois
Condado de Lake

Firmado y certificado ante mí el día 1 de agosto de 2012 por Amy B. Klein.

Sello Oficial Amy B. Klein Notario Público – Estado de Illinois Mi Nombramiento Expira: 01/15/13

Firma: (ilegible)

AbbVie Inc.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: William Chase
Cargo: Funcionario Autorizado de AbbVie Inc.

Estado de Illinois
Condado de Lake

Firmado y certificado ante mí el día 27 de julio de 2012 por William Chase.

Sello Oficial Marsha L. Williams Notario Público – Estado de Illinois Mi Nombramiento Expira: 05/06/15

Firma: (ilegible)

Testigo
Nombre: Dina Shniderman
Firma: (ilegible)

Nombre: Patricia Liebert
Firma: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de febrero de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

This Patent Assignment ("**Assignment**") is made and entered into as of 1 August 2012 by and between Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of Illinois, having a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, Illinois 60064 USA ("**Abbott**") and AbbVie Inc., a corporation organized and existing under the laws of Delaware, having a place of business at 1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064 USA ("**AbbVie**").

WHEREAS, Abbott has agreed to assign and transfer to AbbVie and AbbVie has agreed to acquire and accept from Abbott the patent applications and patents set forth on Abbott Patent Schedule A (the "**Abbott Patents**") attached hereto.

NOW, THEREFORE, in consideration of the premises, mutual covenants and provisions herein contained, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, and intending to be legally bound hereby, the parties hereto agree to execute this Assignment, as follows:

1.0 Assignment. Abbott has assigned and/or by these presents does hereby assign, transfer and convey unto AbbVie, Abbott's whole and entire right, title and interest (i) in and to the inventions claimed in the Abbott Patents, including all patents granting from said applications on said Abbott Patents or any continuation, continuation-in-part, division, renewal, substitute, reexamination or reissue thereof, including any patents obtained based upon a claim of priority to any patent or patent application on said Abbott Patents and (ii) in and to all rights to sue for and collect damages resulting from past, present and future infringement of said patents and patent applications in (i).

2.0 Enjoyment. The patents and patent applications subject to Paragraph 1 shall be held and enjoyed by AbbVie, for AbbVie's use and benefit, and for AbbVie's legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which same may be granted, as fully and entirely as the same would have been held by Abbott had this assignment and transfer not been made.

3.0 Assistance. The parties to this Assignment shall use commercially reasonable efforts to take, or cause to be taken, all actions, and to do, or cause to be done, all things, necessary or advisable to consummate the transactions contemplated by this Assignment. Without limiting the foregoing, each of Abbott and AbbVie shall cooperate with the other without any further consideration to execute and deliver, or use commercially reasonable efforts to cause to be executed and delivered, all documents as may reasonably be necessary to secure the vesting in AbbVie of all rights assigned to AbbVie by this Assignment, including without limitation any documents required to record this Assignment with local patent offices.

(Signature page follows)

IN WITNESS WHEREOF, each of the parties hereto has executed this Patent Assignment, or has caused this Patent Assignment to be executed on its behalf by a representative duly authorized, all as of the date first above set forth.

Abbott Laboratories

By: _____

Name: Thomas Freyman

Title: Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

State of Illinois

County of Lake

Signed and attested before me on August 1, 2012 by Amy B. Klein

Signature: _____

OFFICIAL SEAL
AMY B KLEIN
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/15/13

AbbVie Inc.

By: _____

Name: William Chase

Title: Authorized Officer of AbbVie Inc.

State of Illinois

County of Lake

Signed and attested before me on July 27, 2012 by William Chase

Signature: _____

NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:08/06/15

Witness

Name: DINA SHINDERMAN

Signature: _____

Name: PATRICIA LIEBERT

Signature: _____

PATENT COOPERATION TREATY

Case Ref Number	App. No.	App. Date	Pub. No.	Pub. Date	Patent No.	Grant Date
9754WOO1	PCT/US2010/020903	1/13/10	WO2010083220	7/22/10		
9742WOO1	PCT/US2010/020964	1/14/10	WO2010083264	7/22/10		
9755WOO1	PCT/US2010/021243	1/15/10	WO2010083441A2	7/22/10		
9756WOO1	PCT/US2010/021245	1/15/10	WO2010/083442	7/22/10		
9700WOO1	PCT/US2010/022518	1/29/10	WO2010088470	8/5/10		
9775WOO1	PCT/US2010/000244	1/29/10	WO2010/087972	8/5/10		
9778WOO1	PCT/US2010/023818	2/11/10	WO2010093742	8/19/10		
9863WOO1	PCT/US2010/028433	3/24/10	WO2010111348	9/30/10		
9861WOO1	PCT/US2010/028560	3/25/10	WO2010111436	9/30/10		
9862WOO1	PCT/US2010/028561	3/25/10	WO2010111437	9/30/10		
9873WOO1	PCT/US2010/028794	3/26/10	WO2010111573	9/30/10		
9874WOO1	PCT/US2010/028796	3/26/10	WO2010111574	9/30/10		
9888WOO1	PCT/US2010/031102	4/14/10	WO2010/120935	10/21/10		
9834WOO1	PCT/US2010/031660	4/20/10	WO2010/123838	10/28/10		
9913WOO1	PCT/US2010/031974	4/22/10	WO2010/124042	10/28/10		
9911WOO1	PCT/US2010/032488	4/27/10	WO2010/129242	11/11/10		
9939WOO1	PCT/US2010/033074	4/30/10	WO2010/127192	11/4/10		
9859WOO1	PCT/EP2010/056166	5/6/10	WO2010/128102	11/11/10		
10003WOO1	PCT/US2010/035626	5/20/10	WO2010/135560	11/25/10		
10017WOO1	PCT/US2010/036185	5/26/10	WO2010/138576	12/2/10		
10019WOO1	PCT/US2010/036187	5/26/10	WO2010/138578	12/2/10		
9963WOO1	PCT/US2010/036198	5/26/10	WO2010/138588	12/2/10		
10011WOO1	PCT/US2010/36596	5/28/10	WO2010138828	12/2/10		
10045WOO1	PCT/US2010/037801	6/8/10	WO2010/144468	12/16/10		
10082WOO1	PCT/US2010/037795	6/8/10	WO2010/144464	12/16/10		
10080WOO1	PCT/US2010/038526	6/14/10	2010147899	12/23/10		
10097WOO1	PCT/US2010/042067	7/15/10	2011008915	1/20/11		
10119WOO1	PCT/US2010/042143	7/15/10	WO2011/008959	1/20/11		
10576WOO1	PCT/CN2010/001213	8/10/10	WO2012/019315	2/16/12		
8410WOO2	PCT/US2010/046424	8/24/10	WO2011/071570	6/16/11		
10647WOO1	PCT/CN2010/001579	10/9/10	2012045196	4/4/12		
10201WOO1	PCT/US2010/052849	10/15/10	WO2011/047266	4/21/11		
9913WOO2	PCT/US2010/053530	10/21/10	WO2011/133182	10/27/11		
10216WOO1	PCT/US10/54502	10/28/10	WO2011053707	5/5/11		
10003WOO2	PCT/US2010/057454	11/19/10	WO2011/146089	11/24/11		
9963WOO3	PCT/US2010/057587	11/22/10	2011149492	12/1/11		
9278WOO3	PCT/US2010/57818	11/23/10	2011068723	6/9/11		
9469WOO2	PCT/US2010/058572	12/1/10	WO2011/068881	6/9/11		
10247WOO1	PCT/US2010/058647	12/2/10	2011068927	6/9/11		
10239WOO1	PCT/US2010/061713	12/22/10	2011090669	7/28/11		
10318WOO1	PCT/US2011/022348	1/25/11	WO2011/091398	7/28/11		
10363WOO1	PCT/US2011/024731	2/14/11	WO 2011/100670	8/18/11		
10381WOO1	PCT/US2011/027511	3/10/11	WO2011/112558	9/15/11		
10388WOO1	PCT/US2011/027905	3/10/11	WO2011/115813	9/22/11		
10404WOO1	PCT/US2011/027895	3/10/11	WO2011/119345	9/29/11		
10426WOO1	PCT/US2011/031381	4/6/11	WO2011/127141	10/13/11		
10326WOO1	PCT/US2011/032279	4/13/11	WO2011/146179	11/24/11		
10419WOO1	PCT/US2011/032269	4/13/11	WO2011/130377	10/20/11		
10452WOO1	PCT/US2011/032464	4/14/11	2011133388	10/27/11		
10453WOO1	PCT/US2011/032439	4/14/11	WO2011/130481	10/20/11		
10454WOO1	PCT/US2011/032433	4/14/11	WO2011/130478	10/20/11		
11036WOO1	PCT/US2011/034820	5/2/11	WO2011/139974	11/10/11		
11037WOO1	PCT/US2011/034815	5/2/11	WO2011/139973	11/10/11		
10484WOO1	PCT/US2011/035213	5/4/11	WO2011/140234	11/10/11		
10305WOO1	PCT/US2011/036250	5/12/11	2011143430	11/17/11		
11063WOO1	PCT/US2011/036298	5/12/11	2011143459	11/17/11		
10489WOO1	PCT/US2011/036444	5/13/11	WO2011/043562	11/17/11		
10503WOO1	PCT/US2011/037818	5/24/11	WO2011/149993	12/1/11		
9707WOO2	PCT/US2011/037820	5/24/11	2011149995	12/1/11		
10501WOO1	PCT/US2011/037849	5/25/11	WO2011/150016	12/1/11		
10545WOO1	PCT/EP2011/059149	6/1/11	WO2011/151418A	12/8/11		

Case Ref Number	App. No.	App. Date	Pub. No.	Pub. Date	Patent No.	Grant Date
10523WOO1	PCT/US2011/039430	6/7/11	WO2011/156361	12/15/11		
ENP-215WOO1	PCT/US2011/039397	6/7/11	2011156337	12/15/11		
10525WOO1	PCT/US2011/039582	6/8/11	WO2011/156461	12/15/11		
10526WOO1	PCT/US2011/039591	6/8/11	WO2011/156464	12/15/11		
10527WOO1	PCT/US2011/039603	6/8/11	WO2011/156473	12/15/11		
10531WOO1	PCT/US2011/039769	6/9/11	WO2011/156578	12/15/11		
9346WOO1	PCT/US2011/039958	6/10/11	WO2011/156698	12/15/11		
10536WOO1	PCT/US2011/040501	6/15/11	WO2011/159785	12/22/11		
10325WOO1	PCT/US2011/040669	6/16/11				
10457WOO1	PCT/US2011/041633	6/23/11	WO2011/163478	12/29/11		
10563WOO1	PCT/US2011/043297	7/8/11	WO2012/006490	1/12/12		
10471WOO1	PCT/US2011/044282	7/15/11	2012009698	1/19/12		
10471WOO2	PCT/US2011/044283	7/15/11	2012009699	1/19/12		
11111WOO1	PCT/CN2011/001169	7/15/11				
10590WOO1	PCT/US2011/046233	8/2/11	WO2012/018790	2/9/12		
10594WOO1	PCT/EP2011/063978	8/12/11	2012020134	2/16/12		
10595WOO1	PCT/EP2011/063971	8/12/11	WO2012020130	2/16/12		
10596WOO1	PCT/EP2011/063973	8/12/11	2012/020131	2/16/12		
10227WOO2	PCT/US2011/049147	8/25/11	WO2012/027570	3/1/12		
10470WOO1	PCT/US2011/051356	9/13/11	WO2012/037095	3/22/12		
10674WOO1	PCT/US2011/051603	9/14/11	2012037258	3/22/12		
10672WOO1	PCT/US2011/051875	9/16/11	WO2012/037430	3/22/12		
10673WOO1	PCT/US2011/051874	9/16/11	WO2012/040041	3/29/12		
10473WOO1	PCT/US2011/052668	9/21/11	2012040404	3/29/12		
10723WOO1	PCT/US2011/054959	10/5/11				
10797WOO1	PCT/US2011/055140	10/6/11	WO2012/048134	4/12/20		
10695WOO1	PCT/US2011/055366	10/7/11	WO2012/048222	4/12/12		
10516WOO1	PCT/US2011/055691	10/11/11	WO2012/051147	4/19/12		
10046WOO2	PCT/US2011/056045	10/12/11	WO2012/051361	4/19/12		
10576WOO2	PCT/CN2011/001761	10/24/11				
10722WOO1	PCT/US2011/58024	10/27/11	2012058392	5/3/12		
10724WOO1	PCT/EP2011/069007	10/28/11	2012059431	5/10/12		
10725WOO1	PCT/EP2011/069009	10/28/11	2012059432	5/10/12		
10117WOO1	PCT/US2011/058769	11/1/11	WO2012/061374	5/10/12		
10775WOO1	PCT/US2011/058953	11/2/11	WO2012/067824	5/24/12		
10776WOO1	PCT/US2011/058939	11/2/11	WO2012/067822	5/24/12		
10751WOO1	PCT/US2011/059074	11/3/11	WO2012/061558	5/10/12		
10756WOO1	PCT/US2011/059263	11/4/11				
10484WOO2	PCT/US2011/60038	11/9/11				
10769WOO1	PCT/US2011/060459	11/11/11	2012065122	5/18/12		
10770WOO1	PCT/US2011/060411	11/11/11	WO2012/067963	5/24/12		
10771WOO1	PCT/US2011/060425	11/11/11	WO2012/067965	5/24/12		
10771WOO2	PCT/CN2011/082108	11/11/11				
10757WOO1	PCT/US2011/061678	11/21/11	2012071336	5/31/12		
10728WOO1	PCT/US2011/61769	11/22/11	2012071374	5/31/12		
10707WOO1	PCT/EP2011/072164	12/8/11	2012/076639	6/14/12		
10795WOO1	PCT/US2011/063955	12/8/11	WO2012/078878	6/14/12		
10589WOO1	PCT/US2011/065501	12/12/11	WO2012/083170	6/21/12		
10263WOO2	PCT/US2011/065206	12/15/11	WO2012/083043	6/21/12		
10263WOO3	PCT/US2011/065215	12/15/11	WO2012/083048	6/21/12		
10263WOO4	PCT/US2011/065224	12/15/11	WO2012/083053	6/21/12		
10263WOO5	PCT/US2011/065239	12/15/11	WO2012/083058	6/21/12		
10263WOO6	PCT/US2011/065242	12/15/11	WO2012/083059	6/21/12		
10263WOO7	PCT/US2011/065247	12/15/11	WO2012/083061	6/21/12		
10472WOO1	PCT/US2011/065558	12/16/11	WO2012/087833	6/28/12		
9888WOO3	PCT/US2011/065486	12/16/11	WO2012/083164	6/21/12		
10772WOO1	PCT/US2011/066003	12/20/11				
10546WOO1	PCT/US2011/066530	12/21/11	WO2012/088290	6/28/12		
10547WOO1	PCT/US2011/066557	12/21/11	WO2012/088302	6/28/12		
10690WOO1	PCT/US2011/067699	12/29/11				
10691WOO1	PCT/US2011/067701	12/29/11				
11389WOO1	PCT/CN2011/002224	12/30/11				

Abbott Patent Schedule A

Case Ref Number	App. No.	App. Date	Pub. No.	Pub. Date	Patent No.	Grant Date
10469WOO1	PCT/US2012/020529	1/6/12				
10835WOO1	PCT/US2012/021985	1/20/12	WO2012/100135	7/26/12		
10500WOO1	PCT/US2012/022742	1/26/12				
10689WOO1	PCT/US2012/024304	2/8/12				
10918WOO1	PCT/US2012/024356	2/8/12				
10908WOO1	PCT/US2012/025570	2/17/12				
10046WOO4	PCT/US2012/026456	2/24/12				
10956WOO1	PCT/US2012/028203	3/8/12				
10923WOO1	PCT/US2012/029088	3/15/12				
10476WOO1	PCT/US2012/029478	3/16/12				
10710WOO1	PCT/US2012/029682	3/19/12				
10972WOO1	PCT/US2012/030096	3/22/12				
10969WOO1	PCT/US2012/30317	3/23/12				
10802WOO1	PCT/US2012/031260	3/29/12				
10992WOO1	PCT/US2012/032724	4/9/12				
11539WOO1	PCT/CN2012/074411	4/19/12				
11016WOO1	PCT/US2012/035266	4/26/12				
11033WOO1	PCT/US2012/035401	4/27/12				
10991WOO1	PCT/US2012/035832	4/30/12				
11520WOO1	PCT/CN2012/075327	5/11/12				
11560WOO1	PCT/CN2012/075708	5/18/12				
10263WOO13	PCT/US2012/039497	5/25/12				
10263WOO14	PCT/US2012/039499	5/25/12				
11585WOO1	PCT/CN2012/076748	6/12/12				
11121WOO1	PCT/US2012/043835	6/22/12				
10864WOO1	PCT/EP2012/062544	6/28/12				
11157WOO1	PCT/US2012/045268	7/2/12				
11264WOO1	PCT/CN2012/078372	7/9/12				
11136WOO1	PCT/US2012/047381	7/19/12				
11272WOO1	PCT/CN2012/079012	7/23/12				

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-02-27-112
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Yo/Nosotros,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu,

(3) Peter C. Isakson,

residentes, respectivamente, en

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (EE.UU.),

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.) y

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01601 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, he/hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspaso, vendo y transfiero a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud de los Estados Unidos No. Serial 13/196,138, presentada el 02 de agosto de 2011 {Expediente Apoderado No. 01016.0056-00; Expediente Cliente No. 10590USO1} y Solicitud Internacional No. Serial PCT/US2011/046233, presentada el 02 de agosto de 2011 {Expediente Apoderado No. 01016.0056-00304; Expediente Cliente No. 10590WOO1} y designando AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, y LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM y ZW; llamada: ""INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de ello, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para registrar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su

RECONOCIMIENTO:

En este día 21 de septiembre de 2011, Tariq GHAYUR compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
(ilegible)
Nombre del testigo

(2) (firma: ilegible)
Junjian LIU

RECONOCIMIENTO:

En este día 28 de septiembre de 2011, Junjian LIU compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Jill Mason
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Peter C. Isakson

RECONOCIMIENTO:

En este día 28 de septiembre de 2011, Peter C. Isakson compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Jill Mason
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de febrero de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-02-27-114
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Yo/Nosotros,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu,

(3) Peter C. Isakson,

residentes, respectivamente, en

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (EE.UU.),

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.) y

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01601 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, he/hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspaso, vendo y transfiero a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/370269, presentada el 03 de agosto de 2010 {Expediente Apoderado No. 10590.US.L1} llamada "INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de la misma, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para registrar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de la misma; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

RECONOCIMIENTO:

En este día 27 de julio de 2011, Junjian LIU compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Jill Mason
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Peter C. Isakson

RECONOCIMIENTO:

En este día 21 de julio de 2011, Peter C. Isakson compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Jill Mason
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de febrero de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

TRADUCCION OFICIAL No. 2013-02-27-115
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Yo/Nosotros,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu,

(3) Peter C. Isakson,

residentes, respectivamente, en

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (EE.UU.),

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (EE.UU.) y

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01601 (EE.UU.),

por una contraprestación buena y valiosa, el recibo de lo cual se reconoce por el presente, he/hemos traspasado, vendido y transferido a y por el presente traspaso, vendo y transfiero a Abbott Laboratories, una sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Illinois, con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, sus sucesores y cesionarios:

1) todo el derecho, título e interés en los Estados Unidos y en todos los países en todo el mundo en y de cualquiera y todas mis/nuestras invenciones y descubrimientos revelados en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. Serial 61/377134, presentada el 26 de agosto de 2010 {Expediente Apoderado No. 10590.US.L2} llamada "INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USS DE LAS MISMAS", incluyendo cualquier renovación, recuperación, reemisión, reexamen, extensión, continuación y división de la misma, y cualquier solicitud sustituta, por lo tanto;

2) el derecho pleno y completo para registrar solicitudes de patente en nombre de Abbott Laboratories, su persona nombrada, o en mi nombre a elección de Abbott Laboratories o su persona nombrada, sobre las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriormente nombrados en todos los países del mundo;

3) todo el derecho, título e interés en y de cualquier Patente de Invención que pueda expedirse sobre ello en los Estados Unidos o en cualquier otro país del mundo y cualquier renovación, recuperación, reemisión reexamen y extensión de la misma; y

4) todo el derecho, título e interés en todas las Convenciones y Derechos de Tratados de toda clase sobre ello, incluyendo sin limitación todos los derechos de prioridad en cualquier país del mundo, en y de las invenciones, descubrimientos y solicitudes anteriores.

RECONOCIMIENTO:

En este día 27 de julio de 2011, Junjian LIU compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Jill Mason
Nombre del testigo

(3) (firma: ilegible)
Peter C. Isakson

RECONOCIMIENTO:

En este día 21 de julio de 2011, Peter C. Isakson compareció personalmente ante mí, suscribió el Traspaso anterior, y reconoció debidamente ante mí que dicho Traspaso fue suscrito como su acto y acción libre para los fines ahí expresados.

(firma: ilegible)
Firma del testigo
Jill Mason
Nombre del testigo

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 27 de febrero de 2013, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu and

(3) Peter C. Isakson

residing, respectively, at

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (US)

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US) and

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01610 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/196,138, filed 02 August 2011 {Atty. Docket No. 01016.0056-00; Client Docket No. 10590USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2011/046233, filed 02 August 2011 {Atty. Docket No. 01016.0056-00304; Client Docket No. 10590WOO1} and designating AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Tariq Ghayur

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2011, Tariq Ghayur personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Junjian Liu

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 28 day of September 2011, Junjian Liu personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

Jill Mason
_____
Witness name (please print)

(3) _____

Peter C. Isakson

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 28 day of September, 2011, Peter C. Isakson personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____

Witness signature

Jill Mason

Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu and

(3) Peter C. Isakson

residing, respectively, at

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (US)

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US) and

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01610 (US)

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Application Ser. No. 13/196,138, filed 02 August 2011 {Atty. Docket No. 01016.0056-00; Client Docket No. 10590USO1} and International Application Ser. No. PCT/US2011/046233, filed 02 August 2011 {Atty. Docket No. 01016.0056-00304; Client Docket No. 10590WOO1} and designating AP, EA, EP, OA, AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BY, BZ, CA, CF, CG, CH and LI, CI, CL, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HN, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MY, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NE, NI, NL, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, SN, SY, SZ, TD, TG, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, VC, ZA, ZM and ZW; entitled: "DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions, discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Tariq Ghayur

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 21 day of September, 2011, Tariq Ghayur personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(2) _____
Junjian Liu

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2011, Junjian Liu personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

(3) _____
Peter C. Isakson

ACKNOWLEDGEMENT:

On this _____ day of _____, 2011, Peter C. Isakson personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature

_____
Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu,

(3) Peter C. Isakson,

residing, respectively, at

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (US),

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01610 (US),

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/370269, filed 03 August 2010 {Atty. Docket No. 10590.US.L1 } entitled: "DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions,

discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Tariq Ghayur

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 27 day of July, 2011, Tariq Ghayur personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature
Jill Mason
Witness name (please print)

(2) _____
Junjian Liu

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 27 day of July, 2011, Junjian Liu personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature
Jill Mason
Witness name (please print)

(3) _____
Peter C. Isakson

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 21 day of July, 2011, Peter C. Isakson personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature
Jill Mason
Witness name (please print)

ASSIGNMENT

I/We,

(1) Tariq Ghayur,

(2) Junjian Liu,

(3) Peter C. Isakson,

residing, respectively, at

(1) 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (US),

(2) 14 Crimson Drive, Shrewsbury, MA 01545 (US),

(3) 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01610 (US),

for good and valuable consideration, receipt of which is hereby acknowledged, have assigned, sold and transferred to and do hereby assign, sell and transfer to Abbott Laboratories, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois and having an office and a place of business at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, its successors and assigns:

1) the entire right, title and interest in the United States and in all countries throughout the world in and to any and all my/our inventions and discoveries disclosed in United States Provisional Application Ser. No. 61/377134, filed 26 August 2010 {Atty. Docket No. 10590.US.L2 } entitled: "DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF", including any renewals, revivals, reissues, reexaminations, extensions, continuations and divisions thereof, and any substitute applications therefor;

2) the full and complete right to file patent applications in the name of Abbott Laboratories, its designee, or in my name at the election of Abbott Laboratories or its designee, on the aforesaid inventions, discoveries and applications in all countries of the world;

3) the entire right, title and interest in and to any Letters Patent which may issue thereon in the United States or in any other country of the world and any renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions of the same; and

4) the entire right, title and interest in all Convention and Treaty Rights of all kinds thereon, including without limitation all rights of priority in any country of the world, in and to the above inventions, discoveries and applications.

We hereby authorize and request the competent authorities to grant and to issue any and all such Letters Patent in the United States and throughout the world to Abbott Laboratories as the assignee of the entire right, title and interest therein, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us had this assignment, sale and transfer not been made.

We further agree, at any time, upon the request of Abbott Laboratories, to execute and to deliver to Abbott Laboratories any additional applications for patents for said inventions and discoveries, or any part or parts thereof, and any applications for patents of confirmation, registration and importation based on any Letters Patent issuing on said inventions, discoveries or applications, and divisions, continuations, renewals, revivals, reissues, reexaminations and extensions thereof.

We further agree at any time to execute and to deliver upon request to Abbott Laboratories such additional documents, if any, as are necessary or desirable to secure patent protection on said inventions,

discoveries and applications throughout all countries of the world, and otherwise to do the necessary to give full effect to and to perfect the rights of Abbott Laboratories under this Assignment, including the execution, delivery and procurement of any and all further documents evidencing this assignment, transfer and sale as may be necessary or desirable.

ASSIGNORS:

(1) _____
Tariq Ghayur

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 27 day of July, 2011, Tariq Ghayur personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature
Jill Mason
Witness name (please print)

(2) _____
Junjian Liu

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 27 day of July, 2011, Junjian Liu personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature
Jill Mason
Witness name (please print)

(3) _____
Peter C. Isakson

ACKNOWLEDGEMENT:

On this 21 day of July, 2011, Peter C. Isakson personally appeared before me, executed the foregoing Assignment, and duly acknowledged to me that such Assignment was executed by his/her free act and deed for the uses and purposes therein expressed.

_____
Witness signature
Jill Mason
Witness name (please print)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07K 16/00
(22) Fecha de solicitud: 28-02-13	(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País*** 61/370,269 03-08-10 US 61/377,134 26-08-10 US	(72) Inventor(es): GHAYUR, Tariq, LIU, Junjian e ISAKSON, Peter C.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-03-13 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 02-08-11 No. de solicitud: ***PCT/US2011/046233***	(87) Publicación internacional Fecha: ***09-02-12*** No. publicación: ***WO 2012/018790 A4***
(54) Titulo: **"INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas diseñadas, métodos para elaborarlas y sus usos en la prevención, el diagnóstico y/o el tratamiento de enfermedades.

Sector: Industria biotecnológica, preparaciones médicas que contienen inmonuglobulinas con dominio variable dual útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y cronicas.

.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> ABBOTT LABORATORIOS

<120> INMUNOGLOBULINAS DE DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS
<130> 01016.0056-00304

<140> PCT/US11/46233
<141> 2011-08-02

<150> 61/377,134
<151> 2010-08-26

<150> 61/370,269
<151> 2010-08-03

<160> 295

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de Secuencia Artiticial: Péptido sintético

<400> 1
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 2
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Glu Glu Gly Glu Phe Ser Glu Ala Arg
1 5 10 15

Val

<210> 3
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 3
Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 4
Ser Ala Lys Thr Thr Pro Lys Leu Gly Gly
1 5 10

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 5
Ser Ala Lys Thr Thr Pro
1 5

<210> 6
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 6
Arg Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 7
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 7
Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser
1 5

<210> 8
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 8
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Pro Gly Ser
1 5 10

<210> 9
<211> 27
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 9
Arg Ala Asp Ala Ala Ala Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 10
<211> 18
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

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

Arg Val

<210> 11
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 11
Ala Asp Ala Ala Pro
1 5

<210> 12
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 12
Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 13
Thr Val Ala Ala Pro
1 5

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 14

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 15
Gln Pro Lys Ala Ala Pro
1 5

<210> 16
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 16
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro
1 5 10

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 17
Ala Lys Thr Thr Pro Pro
1 5

<210> 18
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 18

Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Thr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 19
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 19
Ala Lys Thr Thr Ala Pro
1 5

<210> 20
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 20
Ala Lys Thr Thr Ala Pro Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro
1 5 10

<210> 21
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 21
Ala Ser Thr Lys Gly Pro
1 5

<210> 22
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 22

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

<210> 23
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 23
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 24
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 24
Gly Glu Asn Lys Val Glu Tyr Ala Pro Ala Leu Met Ala Leu Ser
1 5 10 15

<210> 25
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 25
Gly Pro Ala Lys Glu Leu Thr Pro Leu Lys Glu Ala Lys Val Ser
1 5 10 15

<210> 26
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 26

Gly His Glu Ala Ala Ala Val Met Gln Val Gln Tyr Pro Ala Ser
1 5 10 15

<210> 27
<211> 24
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 27
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Thr Val Ala Ala
1 5 10 15

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
20

<210> 28
<211> 26
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 28
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ala Ser Thr
1 5 10 15

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
20 25

<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Péptido Sintético

<400> 29
Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 30
<211> 119

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 30
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 31
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
100 105

<210> 32
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 32
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 33
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
100 105

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 34

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 35
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 35
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 36
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 36
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 37
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 38
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 38
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

<210> 39
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 39
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 40
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 41
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 42
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 42
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 43
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 43
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 44
<211> 126

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 45
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 45
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
100 105

<210> 46
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 46
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 47
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 47
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 48
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
1 5 10 15

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

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 49
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 49
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
35 40 45

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 50
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 50

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn
165 170 175

Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg
180 185 190

Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr
210 215 220

Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 51
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 51
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 52
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 52
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Pro Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 53
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 53
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 54
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 54

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn
165 170 175

Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg
180 185 190

Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr
210 215 220

Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 55
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 55
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 56
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 56
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Pro Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 57
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 57
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 58
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 58

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 59
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 59
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 60
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 60
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 61
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 61
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 62
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 62

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 63
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 63
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 64
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 64
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 65
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 65
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 66
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 66

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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 67
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 67
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 68
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 68
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 69
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 69
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 70
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 70

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220

Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 71
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 71
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 72
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 72
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 73
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 73
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 74
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 74

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220

Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 75
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 75
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 76
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 76
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 77
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 77
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 78
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 78

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 79
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 79
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 80
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 80
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 81
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 81
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 82
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 82

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 83
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 83
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 84
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 84
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 85
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 85
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 86
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 86

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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 87
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 87
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 88
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 88
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 89
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 89
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 90
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 90

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys
130 135 140

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
210 215 220

Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 91
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 91
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 92
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 92
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 93
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 93
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 94
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 94

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys
130 135 140

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
210 215 220

Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 95
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 95
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 96
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 96
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 97
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 97
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 98
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 98

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 99
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 99
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 100
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 100
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 101
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 101
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 102
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 102

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 103
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 103
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 104
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 104
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 105
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 105
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 106
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 106

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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 107
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 107
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 108
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 108
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 109
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 109
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 110
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 110

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn
165 170 175

Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg
180 185 190

Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr
210 215 220

Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 111
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 111
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 112
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 112
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Pro Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 113
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 113
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 114
<211> 246

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 114
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn
165 170 175

Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg
180 185 190

Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr
210 215 220

Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 115
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 115
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 116
<211> 246
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 116
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp
145 150 155 160

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu
195 200 205

Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr
225 230 235 240

Pro Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 117
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 117
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 118
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 118
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 119
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 119
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 120
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 120
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 121
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 121
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 122
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 122
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 123
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 123
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 124
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 124

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

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
130 135 140

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys
195 200 205

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 125
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 125
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 126
<211> 249
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 126
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
145 150 155 160

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
180 185 190

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 127
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 127
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 128
<211> 249

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 128
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly
145 150 155 160

Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
165 170 175

Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser
180 185 190

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln
195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
210 215 220

Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245

<210> 129
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 129
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 130
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 130
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220

Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 131
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 131
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 132
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 132
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 133
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 133
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 134
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 134
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys
130 135 140

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp
210 215 220

Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 135
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 135
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 136
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 136
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 137
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 137
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 138
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 138

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 139
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 139
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 140
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 140
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 141
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 141
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 142
<211> 254

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 142
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 143
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 143
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 144
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 144
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 145
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 145
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 146
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 146
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
130 135 140

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 147
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 147
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 148
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 148
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 149
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 149
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 150
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 150
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys
130 135 140

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
210 215 220

Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 151
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 151
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 152
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 152

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

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly
210 215 220

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 153
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 153
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 154
<211> 251
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 154
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln
115 120 125

Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys
130 135 140

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser
145 150 155 160

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile
165 170 175

Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg
180 185 190

Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu
195 200 205

Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu
210 215 220

Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 155
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 155
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 156
<211> 251

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 156
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
130 135 140

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile
145 150 155 160

Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr
180 185 190

Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
195 200 205

Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val
225 230 235 240

Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 157
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 157
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 158
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 158
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 159
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 159
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 160
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 160
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 161
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 161
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 162
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 162
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 163
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 163
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 164
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 164
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
130 135 140

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 165
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 165
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 166
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 166

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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
130 135 140

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
145 150 155 160

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
165 170 175

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
180 185 190

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
195 200 205

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
210 215 220

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
225 230 235 240

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 167
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 167
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 168
<211> 254
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 168
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
130 135 140

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr
145 150 155 160

Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn
180 185 190

Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser
195 200 205

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
210 215 220

Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly
225 230 235 240

Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 169
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 169
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 170
<211> 253

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 170
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr
180 185 190

Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 171
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 171
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 172
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 172
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr
180 185 190

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 173
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 173
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 174
<211> 253

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 174
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr
180 185 190

Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 175
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 175
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 176
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 176
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr
180 185 190

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 177
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 177
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 178
<211> 256

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 178
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly
180 185 190

Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe
225 230 235 240

Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 179
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 179
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 180
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 180
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr
180 185 190

Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 181
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 181
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 182
<211> 256

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 182
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly
180 185 190

Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe
225 230 235 240

Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 183
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 183
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 184
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 184
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr
180 185 190

Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 185
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 185
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 186
<211> 256

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 186
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly
180 185 190

Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe
225 230 235 240

Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 187
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 187
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser
130 135 140

Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro
195 200 205

Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 188
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 188
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr
180 185 190

Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 189
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 189
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

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

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

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

Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 190
<211> 258

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 190
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 191
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 191
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 192
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 192
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 193
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 193
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 194
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 194
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 195
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 195
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 196
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 196
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 197
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 197
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 198
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 198
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
180 185 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 199
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 199
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 200
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 200

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

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 201
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 201
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 202
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 202
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
180 185 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 203
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 203
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 204
<211> 261

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 204
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 205
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 205
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 206
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 206
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
180 185 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 207
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 207
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

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

Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 208
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 208
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

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

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

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 209
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 209
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

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

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

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

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

Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 210
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 210
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 211
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 211
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 212
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 212
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 213
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 213
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 214
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 214

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 215
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 215
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 216
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 216
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 217
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 217
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gly Asn Ile His Asn
130 135 140

Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro
195 200 205

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg
210 215 220

<210> 218
<211> 261

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 218
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile
180 185 190

Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 219
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 219
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 220
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 220
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 221
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 221
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 222
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 222
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile
180 185 190

Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 223
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 223
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

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

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

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

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

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

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 224
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 224
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 225
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 225
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

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

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro
115 120 125

Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 226
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 226
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

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

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

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

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

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile
180 185 190

Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 227
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 227
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

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

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

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

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

Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser
130 135 140

Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu
180 185 190

Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro
195 200 205

His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 228
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 228

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 229
<211> 221
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 229
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
115 120 125

Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val
130 135 140

Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu
145 150 155 160

Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
165 170 175

Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln
180 185 190

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro
195 200 205

Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
210 215 220

<210> 230
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 230
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr
180 185 190

Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 231
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 231
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 232
<211> 253

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 232
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr
180 185 190

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp
210 215 220

Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 233
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 233
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 234
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 234
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr
145 150 155 160

Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr
180 185 190

Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met
225 230 235 240

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 235
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 235
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 236
<211> 253
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 236
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ser Ala Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr
180 185 190

Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
195 200 205

Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp
210 215 220

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe
225 230 235 240

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
245 250

<210> 237
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 237
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 238
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 238
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly
180 185 190

Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe
225 230 235 240

Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 239
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 239
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 240
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 240
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr
180 185 190

Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 241
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 241
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 242
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 242

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly
180 185 190

Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe
225 230 235 240

Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 243
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 243
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 244
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 244
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly
130 135 140

Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr
180 185 190

Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 245
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 245
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 246
<211> 256

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 246
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly
180 185 190

Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe
225 230 235 240

Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 247
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 247
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Ser Gly Ile Ile Ser Tyr Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 248
<211> 256
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 248
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Val Asn Asp Pro Glu Ser Gly Gly Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Asp Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Tyr Ser Lys Trp Asp Ser Phe Asp Gly Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly
145 150 155 160

Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly
165 170 175

Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr
180 185 190

Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser
195 200 205

Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu
225 230 235 240

Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

<210> 249
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 249
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 Ser Gly Ile Ile Ser Tyr
20 25 30

Ile Asp Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Thr Phe Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Gly Ser Tyr Pro Glu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 250
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 250
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 251
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 251
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 252
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 252
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 253
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 253
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 254
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 254
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 255
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 255
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 256
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 256
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 257
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 257
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 258
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 258
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
180 185 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 259
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 259
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 260
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 260
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 261
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 261
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 262
<211> 261

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 262
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
180 185 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 263
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 263
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 264
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 264
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 265
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 265
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 266
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 266
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe
180 185 190

Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 267
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 267
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asp Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 268
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 268
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Gly Gly Tyr
20 25 30

Gly Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr Pro Phe Phe Gly Phe Ala Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Asn Glu Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Ser Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 269
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 269
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 Asp Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Gly Thr Tyr Tyr Cys His Gln Thr Asp Ser Leu Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 270
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 270
Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 271
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 271
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 272
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 272
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Thr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 273
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 273
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 274
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 274

Glu 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 Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Tyr Ile Ser His Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Gly Val Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Pro Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys
130 135 140

Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser
145 150 155 160

Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly
165 170 175

Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr
180 185 190

Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr
195 200 205

Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala
210 215 220

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr
225 230 235 240

Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 275
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 275
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 Gly Asn Ile His Asn Tyr
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Gln Ile Thr Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 276
<211> 258
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 276
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ser Ala Ser Gly Phe Ile Phe Ser Arg Tyr Asp Met Ser Trp Val
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Tyr Ile Ser His
180 185 190

Gly Gly Ala Gly Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
195 200 205

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe Leu Gln Met Asp Ser
210 215 220

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Gly Val
225 230 235 240

Tyr Lys Gly Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Pro Val Thr Val
245 250 255

Ser Ser

<210> 277
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 277
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gly Asn Ile His Asn Tyr Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Thr Pro
145 150 155 160

Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Asp
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Gln His Phe Trp Ser Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Gln Ile Thr Arg
225

<210> 278
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 278
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile
180 185 190

Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 279
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 279
Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 280
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 280
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 281
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 281
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Gln Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 282
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 282
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile
180 185 190

Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 283
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 283
Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 284
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 284
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Gln
130 135 140

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
145 150 155 160

Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val
210 215 220

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 285
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 285
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Asp Thr Val Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 286
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 286
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 Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr
20 25 30

Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Leu Ile Trp Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Lys Gln Arg Thr Leu Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala
130 135 140

Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser
145 150 155 160

Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
165 170 175

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile
180 185 190

Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp
195 200 205

Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp
210 215 220

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn
225 230 235 240

Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 287
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 287
Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp
20 25 30

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser
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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Asp Phe Gln Ser Val Thr Pro Lys Glu Lys Val Thr Ile Thr Cys Arg
130 135 140

Ala Ser Gln Asn Ile Gly Ser Glu Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
210 215 220

Asp Ile Lys Arg
225

<210> 288
<211> 261
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 288
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Ser Phe Arg Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Thr His Phe Phe Gly Ile Thr Asp Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Gly Leu Thr Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Pro Asn Asp Phe Trp Asn Gly Tyr Tyr Asp Thr His Asp
100 105 110

Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
115 120 125

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Glu Val Gln Leu Val
130 135 140

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
145 150 155 160

Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr Gly Val Ser Trp Ile
165 170 175

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly Leu Ile Trp Gly
180 185 190

Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Pro Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile
195 200 205

Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
210 215 220

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gln Arg Thr Leu
225 230 235 240

Trp Gly Tyr Asp Leu Tyr Gly Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
245 250 255

Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 289
<211> 228
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polipéptido Sintético

<400> 289
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 Asn Ile Gly Ser Glu
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Asp Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser His Ser Ile Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Gly Leu Glu Ala
65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Ser Asp Thr Leu Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Glu Thr Thr Val Thr Gln Ser Pro
115 120 125

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ile
130 135 140

Thr Ser Thr Asp Ile Asp Val Asp Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
145 150 155 160

Gly Lys Pro Pro Lys Leu Leu Ile Ser Gln Gly Asn Thr Leu Arg Pro
165 170 175

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ser Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
180 185 190

Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
195 200 205

Leu Gln Ser Asp Asn Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu
210 215 220

Glu Ile Lys Arg
225

<210> 290
<211> 7185

<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido Sintético

<400> 290
gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgcgaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgagcggccg ctcgaggccg gcaaggccgg 1020

atcccccgac ctcgacctct ggctaataaa ggaaatttat tttcattgca atagtgtgtt 1080

ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga 1140

tccctcggag atctctagct agaggatcga tccccgcccc ggacgaacta aacctgacta 1200

cgacatctct gccccttctt cgcggggcag tgcatgtaat cccttcagtt ggttggtaca 1260

acttgccaac tgggccctgt tccacatgtg acacgggggg ggaccaaaca caaaggggtt 1320

ctctgactgt agttgacatc cttataaatg gatgtgcaca tttgccaaca ctgagtggct 1380

ttcatcctgg agcagacttt gcagtctgtg gactgcaaca caacattgcc tttatgtgta 1440

actcttggct gaagctctta caccaatgct gggggacatg tacctcccag gggcccagga 1500

agactacggg aggctacacc aacgtcaatc agaggggcct gtgtagctac cgataagcgg 1560

accctcaaga gggcattagc aatagtgttt ataaggcccc cttgttaacc ctaaacgggt 1620

agcatatgct tcccgggtag tagtatatac tatccagact aaccctaatt caatagcata 1680

tgttacccaa cgggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac 1740

agcgatatct cccaccccat gagctgtcac ggttttattt acatggggtc aggattccac 1800

gagggtagtg aaccatttta gtcacaaggg cagtggctga agatcaagga gcgggcagtg 1860

aactctcctg aatcttcgcc tgcttcttca ttctccttcg tttagctaat agaataactg 1920

ctgagttgtg aacagtaagg tgtatgtgag gtgctcgaaa acaaggtttc aggtgacgcc 1980

cccagaataa aatttggacg gggggttcag tggtggcatt gtgctatgac accaatataa 2040

ccctcacaaa ccccttgggc aataaatact agtgtaggaa tgaaacattc tgaatatctt 2100

taacaataga aatccatggg gtggggacaa gccgtaaaga ctggatgtcc atctcacacg 2160

aatttatggc tatgggcaac acataatcct agtgcaatat gatactgggg ttattaagat 2220

gtgtcccagg cagggaccaa gacaggtgaa ccatgttgtt acactctatt tgtaacaagg 2280

ggaaagagag tggacgccga cagcagcgga ctccactggt tgtctctaac acccccgaaa 2340

attaaacggg gctccacgcc aatggggccc ataaacaaag acaagtggcc actctttttt 2400

ttgaaattgt ggagtggggg cacgcgtcag cccccacacg ccgccctgcg gttttggact 2460

gtaaaataag ggtgtaataa cttggctgat tgtaaccccg ctaaccactg cggtcaaacc 2520

acttgcccac aaaaccacta atggcacccc ggggaatacc tgcataagta ggtgggcggg 2580

ccaagatagg ggcgcgattg ctgcgatctg gaggacaaat tacacacact tgcgcctgag 2640

cgccaagcac agggttgttg gtcctcatat tcacgaggtc gctgagagca cggtgggcta 2700

atgttgccat gggtagcata tactacccaa atatctggat agcatatgct atcctaatct 2760

atatctgggt agcataggct atcctaatct atatctgggt agcatatgct atcctaatct 2820

atatctgggt agtatatgct atcctaattt atatctgggt agcataggct atcctaatct 2880

atatctgggt agcatatgct atcctaatct atatctgggt agtatatgct atcctaatct 2940

gtatccgggt agcatatgct atcctaatag agattagggt agtatatgct atcctaattt 3000

atatctgggt agcatatact acccaaatat ctggatagca tatgctatcc taatctatat 3060

ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagca taggctatcc taatctatat 3120

ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagta tatgctatcc taatttatat 3180

ctgggtagca taggctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc taatctatat 3240

ctgggtagta tatgctatcc taatctgtat ccgggtagca tatgctatcc tcatgataag 3300

ctgtcaaaca tgagaatttt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata 3360

ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt 3420

gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag 3480

acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca 3540

tttccgtgtc gcccttattc ccttttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcaccc 3600

agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat 3660

cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc 3720

aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 3780

gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc 3840

agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat 3900

aaccatgagt gataacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga 3960

gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc 4020

ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc 4080

aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt 4140

aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc 4200

tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc 4260

agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 4320

ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 4380

ttggtaactg tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt 4440

ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta 4500

acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 4560

agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 4620

ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 4680

cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 4740

gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc ctgttaccag tggctgctgc 4800

cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 4860

gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta 4920

caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaagggag 4980

aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgagggagct 5040

tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5100

gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5160

ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt 5220

atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5280

cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg 5340

caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 5400

cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc 5460

accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 5520

acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagctctagc tagaggtcga 5580

gtccctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag 5640

tcccgcccct aactccgccc atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc 5700

cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc 5760

tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctttgca 5820

aagatggata aagttttaaa cagagaggaa tctttgcagc taatggacct tctaggtctt 5880

gaaaggagtg ggaattggct ccggtgcccg tcagtgggca gagcgcacat cgcccacagt 5940

ccccgagaag ttgggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgcgg 6000

ggtaaactgg gaaagtgatg tcgtgtactg gctccgcctt tttcccgagg gtgggggaga 6060

accgtatata agtgcagtag tcgccgtgaa cgttcttttt cgcaacgggt ttgccgccag 6120

aacacaggta agtgccgtgt gtggttcccg cgggcctggc ctctttacgg gttatggccc 6180

ttgcgtgcct tgaattactt ccacctggct gcagtacgtg attcttgatc ccgagcttcg 6240

ggttggaagt gggtgggaga gttcgaggcc ttgcgcttaa ggagcccctt cgcctcgtgc 6300

ttgagttgag gcctggcctg ggcgctgggg ccgccgcgtg cgaatctggt ggcaccttcg 6360

cgcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa aatttttgat gacctgctgc 6420

gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc caagatctgc acactggtat 6480

ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtgcg tcccagcgca catgttcggc 6540

gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcggacgg gggtagtctc aagctggccg 6600

gcctgctctg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc ccgccctggg cggcaaggct 6660

ggcccggtcg gcaccagttg cgtgagcgga aagatggccg cttcccggcc ctgctgcagg 6720

gagctcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggcg ggtgagtcac ccacacaaag 6780

gaaaagggcc tttccgtcct cagccgtcgc ttcatgtgac tccacggagt accgggcgcc 6840

gtccaggcac ctcgattagt tctcgagctt ttggagtacg tcgtctttag gttgggggga 6900

ggggttttat gcgatggagt ttccccacac tgagtgggtg gagactgaag ttaggccagc 6960

ttggcacttg atgtaattct ccttggaatt tgccctttt gagtttggat cttggttcat 7020

tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca tttcaggtgt cgtgaggaat 7080

tctctagaga tccctcgacc tcgagatcca ttgtgcccgg gcgccaccat ggagtttggg 7140

ctgagctggc tttttcttgt cgcgatttta aaaggtgtcc agtgc 7185

<210> 291
<211> 6521
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido Sintético

<400> 291
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgttg agcggccgct cgaggccggc aaggccggat cccccgacct 360

cgacctctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt 420

gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt ggtcgagatc cctcggagat 480

ctctagctag aggatcgatc cccgccccgg acgaactaaa cctgactacg acatctctgc 540

cccttcttcg cggggcagtg catgtaatcc cttcagttgg ttggtacaac ttgccaactg 600

ggccctgttc cacatgtgac acgggggggg accaaacaca aaggggttct ctgactgtag 660

ttgacatcct tataaatgga tgtgcacatt tgccaacact gagtggcttt catcctggag 720

cagactttgc agtctgtgga ctgcaacaca acattgcctt tatgtgtaac tcttggctga 780

agctcttaca ccaatgctgg gggacatgta cctcccaggg gcccaggaag actacgggag 840

gctacaccaa cgtcaatcag aggggcctgt gtagctaccg ataagcggac cctcaagagg 900

gcattagcaa tagtgtttat aaggcccccc tgttaaccct aaacgggtag catatgcttc 960

ccgggtagta gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttacccaacg 1020

ggaagcatat gctatcgaat tagggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatatctcc 1080

caccccatga gctgtcacgg ttttatttac atggggtcag gattccacga gggtagtgaa 1140

ccattttagt cacaagggca gtggctgaag atcaaggagc gggcagtgaa ctctcctgaa 1200

tcttcgcctg cttcttcatt ctccttcgtt tagctaatag aataactgct gagttgtgaa 1260

cagtaaggtg tatgtgaggt gctcgaaaac aaggtttcag gtgacgcccc cagaataaaa 1320

tttggacggg gggttcagtg gtggcattgt gctatgacac caatataacc ctcacaaacc 1380

ccttgggcaa taaatactag tgtaggaatg aaacattctg aatatcttta acaatagaaa 1440

tccatggggt ggggacaagc cgtaaagact ggatgtccat ctcacacgaa tttatggcta 1500

tgggcaacac ataatcctag tgcaatatga tactggggtt attaagatgt gtcccaggca 1560

gggaccaaga caggtgaacc atgttgttac actctatttg taacaagggg aaagagagtg 1620

gacgccgaca gcagcggact ccactggttg tctctaacac ccccgaaaat taaacggggc 1680

tccacgccaa tggggcccat aaacaaagac aagtggccac tctttttttt gaaattgtgg 1740

agtgggggca cgcgtcagcc cccacacgcc gccctgcggt tttggactgt aaaataaggg 1800

tgtaataact tggctgattg taaccccgct aaccactgcg gtcaaaccac ttgcccacaa 1860

aaccactaat ggcaccccgg ggaatacctg cataagtagg tgggcgggcc aagatagggg 1920

cgcgattgct gcgatctgga ggacaaatta cacacacttg cgcctgagcg ccaagcacag 1980

ggttgttggt cctcatattc acgaggtcgc tgagagcacg gtgggctaat gttgccatgg 2040

gtagcatata ctacccaaat atctggatag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2100

cataggctat cctaatctat atctgggtag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2160

tatatgctat cctaatttat atctgggtag cataggctat cctaatctat atctgggtag 2220

catatgctat cctaatctat atctgggtag tatatgctat cctaatctgt atccgggtag 2280

catatgctat cctaatagag attagggtag tatatgctat cctaatttat atctgggtag 2340

catatactac ccaaatatct ggatagcata tgctatccta atctatatct gggtagcata 2400

tgctatccta atctatatct gggtagcata ggctatccta atctatatct gggtagcata 2460

tgctatccta atctatatct gggtagtata tgctatccta atttatatct gggtagcata 2520

ggctatccta atctatatct gggtagcata tgctatccta atctatatct gggtagtata 2580

tgctatccta atctgtatcc gggtagcata tgctatcctc atgataagct gtcaaacatg 2640

agaattttct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg ttaatgtcat 2700

gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 2760

tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 2820

ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 2880

ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt 2940

gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct 3000

caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 3060

ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtgtt gacgccgggc aagagcaact 3120

cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 3180

gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 3240

taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 3300

tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 3360

agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgca gcaatggcaa caacgttgcg 3420

caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 3480

ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 3540

tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 3600

agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 3660

tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 3720

agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag 3780

gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc 3840

gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttt 3900

tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 3960

gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 4020

accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 4080

accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 4140

gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 4200

ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 4260

atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag 4320

gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc caggggggaaa 4380

cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 4440

gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg ccttttacg 4500

gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 4560

tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 4620

cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 4680

ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 4740

gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt 4800

acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 4860

aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctctagcta gaggtcgagt ccctccccag 4920

caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa 4980

ctccgcccat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac 5040

taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt 5100

agtgaggagg ctttttgga ggcctaggct tttgcaaaaa gctttgcaaa gatggataaa 5160

gttttaaaca gagaggaatc tttgcagcta atggaccttc taggtcttga aaggagtggg 5220

aattggctcc ggtgcccgtc agtgggcaga gcgcacatcg cccacagtcc ccgagaagtt 5280

ggggggaggg gtcggcaatt gaaccggtgc ctagagaagg tggcgcgggg taaactggga 5340

aagtgatgtc gtgtactggc tccgcctttt tcccgagggt gggggagaac cgtatataag 5400

tgcagtagtc gccgtgaacg ttctttttcg caacgggttt gccgccagaa cacaggtaag 5460

tgccgtgtgt ggttcccgcg ggcctggcct ctttacgggt tatggccctt gcgtgccttg 5520

aattacttcc acctggctgc agtacgtgat tcttgatccc gagcttcggg ttggaagtgg 5580

gtgggagagt tcgaggcctt gcgcttaagg agccccttcg cctcgtgctt gagttgaggc 5640

ctggcctggg cgctggggcc gccgcgtgcg aatctggtgg caccttcgcg cctgtctcgc 5700

tgctttcgat aagtctctag ccatttaaaa tttttgatga cctgctgcga cgcttttttt 5760

ctggcaagat agtcttgtaa atgcgggcca agatctgcac actggtattt cggtttttgg 5820

ggccgcgggc ggcgacgggg cccgtgcgtc ccagcgcaca tgttcggcga ggcggggcct 5880

gcgagcgcgg ccaccgagaa tcggacgggg gtagtctcaa gctggccggc ctgctctggt 5940

gcctggcctc gcgccgccgt gtatcgcccc gccctgggcg gcaaggctgg cccggtcggc 6000

accagttgcg tgagcggaaa gatggccgct tcccggccct gctgcaggga gctcaaaatg 6060

gaggacgcgg cgctcgggag agcgggcggg tgagtcaccc acacaaagga aaagggcctt 6120

tccgtcctca gccgtcgctt catgtgactc cacggagtac cgggcgccgt ccaggcacct 6180

cgattagttc tcgagctttt ggagtacgtc gtctttaggt tgggggggagg ggttttatgc 6240

gatggagttt ccccacactg agtgggtgga gactgaagtt aggccagctt ggcacttgat 6300

gtaattctcc ttggaatttg ccctttttga gtttggatct tggttcattc tcaagcctca 6360

gacagtggtt caaagttttt ttcttccatt tcaggtgtcg tgaggaattc tctagagatc 6420

cctcgacctc gagatccatt gtgcccgggc gcaccatgga catgcgcgtg cccgcccagc 6480

tgctgggcct gctgctgctg tggttccccg gctcgcgatg c 6521

<210> 292
<211> 6513
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido Sintético

<400> 292
caacccaagg ctgccccctc ggtcactctg ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc 60

aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc 120

tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa 180

agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc 240

cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc 300

cctacagaat gttcatgagc ggccgctcga ggccggcaag gccggatccc ccgacctcga 360

cctctggcta ataaaggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc 420

tctcactcgg aaggacatat gggagggcaa atcatttggt cgagatccct cggagatctc 480

tagctagagg atcgatcccc gccccggacg aactaaacct gactacgaca tctctgcccc 540

ttcttcgcgg ggcagtgcat gtaatccctt cagttggttg gtacaacttg ccaactgggc 600

cctgttccac atgtgacacg gggggggacc aaacacaaag gggttctctg actgtagttg 660

acatccttat aaatggatgt gcacatttgc caacactgag tggctttcat cctggagcag 720

actttgcagt ctgtggactg caacacaaca ttgcctttat gtgtaactct tggctgaagc 780

tcttacacca atgctggggg acatgtacct cccaggggcc caggaagact acgggaggct 840

acaccaacgt caatcagagg ggcctgtgta gctaccgata agcggaccct caagagggca 900

ttagcaatag tgtttataag gcccccttgt taaccctaaa cgggtagcat atgcttcccg 960

ggtagtagta tatactatcc agactaaccc taattcaata gcatatgtta cccaacggga 1020

agcatatgct atcgaattag ggttagtaaa agggtcctaa ggaacagcga tatctcccac 1080

cccatgagct gtcacggttt tatttacatg gggtcaggat tccacgaggg tagtgaacca 1140

ttttagtcac aagggcagtg gctgaagatc aaggagcggg cagtgaactc tcctgaatct 1200

tcgcctgctt cttcattctc cttcgtttag ctaatagaat aactgctgag ttgtgaacag 1260

taaggtgtat gtgaggtgct cgaaaacaag gtttcaggtg acgcccccag aataaaattt 1320

ggacgggggg ttcagtggtg gcattgtgct atgacaccaa tataaccctc acaaacccct 1380

tgggcaataa atactagtgt aggaatgaaa cattctgaat atctttaaca atagaaatcc 1440

atggggtggg gacaagccgt aaagactgga tgtccatctc acacgaattt atggctatgg 1500

gcaacacata atcctagtgc aatatgatac tggggttatt aagatgtgtc ccaggcaggg 1560

accaagacag gtgaaccatg ttgttacact ctatttgtaa caaggggaaa gagagtggac 1620

gccgacagca gcggactcca ctggttgtct ctaacacccc cgaaaattaa acggggctcc 1680

acgccaatgg ggcccataaa caaagacaag tggccactct ttttttgaa attgtggagt 1740

gggggcacgc gtcagccccc acacgccgcc ctgcggtttt ggactgtaaa ataagggtgt 1800

aataacttgg ctgattgtaa ccccgctaac cactgcggtc aaaccacttg cccacaaaac 1860

cactaatggc accccgggga atacctgcat aagtaggtgg gcgggccaag ataggggcgc 1920

gattgctgcg atctggagga caaattacac acacttgcgc ctgagcgcca agcacagggt 1980

tgttggtcct catattcacg aggtcgctga gagcacggtg ggctaatgtt gccatgggta 2040

gcatatacta cccaaatatc tggatagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagcat 2100

aggctatcct aatctatatc tgggtagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagtat 2160

atgctatcct aatttatatc tgggtagcat aggctatcct aatctatatc tgggtagcat 2220

atgctatcct aatctatatc tgggtagtat atgctatcct aatctgtatc cgggtagcat 2280

atgctatcct aatagagatt agggtagtat atgctatcct aatttatatc tgggtagcat 2340

atactaccca aatatctgga tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2400

tatcctaatc tatatctggg tagcataggc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2460

tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcataggc 2520

tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc 2580

tatcctaatc tgtatccggg tagcatatgc tatcctcatg ataagctgtc aaacatgaga 2640

attttcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta atgtcatgat 2700

aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaacccctat 2760

ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata 2820

aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct 2880

tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa 2940

agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa 3000

cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt 3060

taaagttctg ctatgtggcg cggtattatc ccgtgttgac gccgggcaag agcaactcgg 3120

tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca 3180

tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa 3240

cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgcttttt 3300

gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc 3360

cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca atggcaacaa cgttgcgcaa 3420

actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga 3480

ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc 3540

tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga 3600

tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga 3660

acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga 3720

ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt cattttaat ttaaaaggat 3780

ctaggtgaag atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt 3840

ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct 3900

gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc 3960

ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc 4020

aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc 4080

gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc 4140

gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg 4200

aacgggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata 4260

cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta 4320

tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc 4380

ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg 4440

atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 4500

cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt 4560

ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 4620

gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc 4680

cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg 4740

cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca 4800

ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg 4860

aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ctagctagag gtcgagtccc tccccagcag 4920

gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac catagtcccg cccctaactc 4980

cgcccatccc gcccctaact ccgcccagtt ccgcccattc tccgccccat ggctgactaa 5040

ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctcggcctc tgagctattc cagaagtagt 5100

gaggaggctt ttttggaggc ctaggctttt gcaaaaagct ttgcaaagat ggataaagtt 5160

ttaaacagag aggaatcttt gcagctaatg gaccttctag gtcttgaaag gagtgggaat 5220

tggctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg 5280

gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag 5340

tgatgtcgtg tactggctcc gccttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc 5400

agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc 5460

cgtgtgtggt tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat 5520

tacttccacc tggctgcagt acgtgattct tgatcccgag cttcgggttg gaagtgggtg 5580

ggagagttcg aggccttgcg cttaaggagc cccttcgcct cgtgcttgag ttgaggcctg 5640

gcctgggcgc tggggccgcc gcgtgcgaat ctggtggcac cttcgcgcct gtctcgctgc 5700

tttcgataag tctctagcca tttaaaattt ttgatgacct gctgcgacgc tttttttctg 5760

gcaagatagt cttgtaaatg cgggccaaga tctgcacact ggtatttcgg tttttggggc 5820

cgcgggcggc gacggggccc gtgcgtccca gcgcacatgt tcggcgaggc ggggcctgcg 5880

agcgcggcca ccgagaatcg gacgggggta gtctcaagct ggccggcctg ctctggtgcc 5940

tggcctcgcg ccgccgtgta tcgccccgcc ctgggcggca aggctggccc ggtcggcacc 6000

agttgcgtga gcggaaagat ggccgcttcc cggccctgct gcagggagct caaaatggag 6060

gacgcggcgc tcgggagagc gggcgggtga gtcacccaca caaaggaaaa gggcctttcc 6120

gtcctcagcc gtcgcttcat gtgactccac ggagtaccgg gcgccgtcca ggcacctcga 6180

ttagttctcg agcttttgga gtacgtcgtc tttaggttgg ggggaggggt tttatgcgat 6240

ggagtttccc cacactgagt gggtggagac tgaagttagg ccagcttggc acttgatgta 6300

attctccttg gaatttgccc tttttgagtt tggatcttgg ttcattctca agcctcagac 6360

agtggttcaa agttttttc ttccatttca ggtgtcgtga ggaattctct agagatccct 6420

cgacctcgag atccattgtg cccgggcgcc accatgactt ggaccccact cctcttcctc 6480

accctcctcc tccactgcac aggaagctta tcg 6513

<210> 293
<211> 6515
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido Sintético

<400> 293
acggtggctg caccatctgt cttcatcttc ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga 60

actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg 120

aaggtggata acgccctcca atcgggtaac tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc 180

aaggacagca cctacagcct cagcagcacc ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa 240

cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat cagggcctga gctcgcccgt cacaaagagc 300

ttcaacaggg gagagtgttg agcggccgct cgaggccggc aaggccggat cccccgacct 360

cgacctctgg ctaataaagg aaatttattt tcattgcaat agtgtgttgg aatttttgt 420

gtctctcact cggaaggaca tatgggaggg caaatcattt ggtcgagatc cctcggagat 480

ctctagctag aggatcgatc cccgccccgg acgaactaaa cctgactacg acatctctgc 540

cccttcttcg cggggcagtg catgtaatcc cttcagttgg ttggtacaac ttgccaactg 600

ggccctgttc cacatgtgac acgggggggg accaaacaca aaggggttct ctgactgtag 660

ttgacatcct tataaatgga tgtgcacatt tgccaacact gagtggcttt catcctggag 720

cagactttgc agtctgtgga ctgcaacaca acattgcctt tatgtgtaac tcttggctga 780

agctcttaca ccaatgctgg gggacatgta cctcccaggg gcccaggaag actacgggag 840

gctacaccaa cgtcaatcag aggggcctgt gtagctaccg ataagcggac cctcaagagg 900

gcattagcaa tagtgtttat aaggcccccc tgttaaccct aaacgggtag catatgcttc 960

ccgggtagta gtatatacta tccagactaa ccctaattca atagcatatg ttacccaacg 1020

ggaagcatat gctatcgaat tagggttagt aaaagggtcc taaggaacag cgatatctcc 1080

caccccatga gctgtcacgg ttttatttac atggggtcag gattccacga gggtagtgaa 1140

ccattttagt cacaagggca gtggctgaag atcaaggagc gggcagtgaa ctctcctgaa 1200

tcttcgcctg cttcttcatt ctccttcgtt tagctaatag aataactgct gagttgtgaa 1260

cagtaaggtg tatgtgaggt gctcgaaaac aaggtttcag gtgacgcccc cagaataaaa 1320

tttggacggg gggttcagtg gtggcattgt gctatgacac caatataacc ctcacaaacc 1380

ccttgggcaa taaatactag tgtaggaatg aaacattctg aatatcttta acaatagaaa 1440

tccatggggt ggggacaagc cgtaaagact ggatgtccat ctcacacgaa tttatggcta 1500

tgggcaacac ataatcctag tgcaatatga tactggggtt attaagatgt gtcccaggca 1560

gggaccaaga caggtgaacc atgttgttac actctatttg taacaagggg aaagagagtg 1620

gacgccgaca gcagcggact ccactggttg tctctaacac ccccgaaaat taaacggggc 1680

tccacgccaa tggggcccat aaacaaagac aagtggccac tctttttttt gaaattgtgg 1740

agtgggggca cgcgtcagcc cccacacgcc gccctgcggt tttggactgt aaaataaggg 1800

tgtaataact tggctgattg taaccccgct aaccactgcg gtcaaaccac ttgcccacaa 1860

aaccactaat ggcaccccgg ggaatacctg cataagtagg tgggcgggcc aagatagggg 1920

cgcgattgct gcgatctgga ggacaaatta cacacacttg cgcctgagcg ccaagcacag 1980

ggttgttggt cctcatattc acgaggtcgc tgagagcacg gtgggctaat gttgccatgg 2040

gtagcatata ctacccaaat atctggatag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2100

cataggctat cctaatctat atctgggtag catatgctat cctaatctat atctgggtag 2160

tatatgctat cctaatttat atctgggtag cataggctat cctaatctat atctgggtag 2220

catatgctat cctaatctat atctgggtag tatatgctat cctaatctgt atccgggtag 2280

catatgctat cctaatagag attagggtag tatatgctat cctaatttat atctgggtag 2340

catatactac ccaaatatct ggatagcata tgctatccta atctatatct gggtagcata 2400

tgctatccta atctatatct gggtagcata ggctatccta atctatatct gggtagcata 2460

tgctatccta atctatatct gggtagtata tgctatccta atttatatct gggtagcata 2520

ggctatccta atctatatct gggtagcata tgctatccta atctatatct gggtagtata 2580

tgctatccta atctgtatcc gggtagcata tgctatcctc atgataagct gtcaaacatg 2640

agaattttct tgaagacgaa agggcctcgt gatacgccta tttttatagg ttaatgtcat 2700

gataataatg gtttcttaga cgtcaggtgg cacttttcgg ggaaatgtgc gcggaacccc 2760

tatttgttta tttttctaaa tacattcaaa tatgtatccg ctcatgagac aataaccctg 2820

ataaatgctt caataatatt gaaaaaggaa gagtatgagt attcaacatt tccgtgtcgc 2880

ccttattccc ttttttgcgg cattttgcct tcctgttttt gctcacccag aaacgctggt 2940

gaaagtaaaa gatgctgaag atcagttggg tgcacgagtg ggttacatcg aactggatct 3000

caacagcggt aagatccttg agagttttcg ccccgaagaa cgttttccaa tgatgagcac 3060

ttttaaagtt ctgctatgtg gcgcggtatt atcccgtgtt gacgccgggc aagagcaact 3120

cggtcgccgc atacactatt ctcagaatga cttggttgag tactcaccag tcacagaaaa 3180

gcatcttacg gatggcatga cagtaagaga attatgcagt gctgccataa ccatgagtga 3240

taacactgcg gccaacttac ttctgacaac gatcggagga ccgaaggagc taaccgcttt 3300

tttgcacaac atgggggatc atgtaactcg ccttgatcgt tgggaaccgg agctgaatga 3360

agccatacca aacgacgagc gtgacaccac gatgcctgca gcaatggcaa caacgttgcg 3420

caaactatta actggcgaac tacttactct agcttcccgg caacaattaa tagactggat 3480

ggaggcggat aaagttgcag gaccacttct gcgctcggcc cttccggctg gctggtttat 3540

tgctgataaa tctggagccg gtgagcgtgg gtctcgcggt atcattgcag cactggggcc 3600

agatggtaag ccctcccgta tcgtagttat ctacacgacg gggagtcagg caactatgga 3660

tgaacgaaat agacagatcg ctgagatagg tgcctcactg attaagcatt ggtaactgtc 3720

agaccaagtt tactcatata tactttagat tgatttaaaa cttcattttt aatttaaaag 3780

gatctaggtg aagatccttt ttgataatct catgaccaaa atcccttaac gtgagttttc 3840

gttccactga gcgtcagacc ccgtagaaaa gatcaaagga tcttcttgag atccttttt 3900

tctgcgcgta atctgctgct tgcaaacaaa aaaaccaccg ctaccagcgg tggtttgttt 3960

gccggatcaa gagctaccaa ctctttttcc gaaggtaact ggcttcagca gagcgcagat 4020

accaaatact gttcttctag tgtagccgta gttaggccac cacttcaaga actctgtagc 4080

accgcctaca tacctcgctc tgctaatcct gttaccagtg gctgctgcca gtggcgataa 4140

gtcgtgtctt accgggttgg actcaagacg atagttaccg gataaggcgc agcggtcggg 4200

ctgaacgggg ggttcgtgca cacagcccag cttggagcga acgacctaca ccgaactgag 4260

atacctacag cgtgagctat gagaaagcgc cacgcttccc gaagggagaa aggcggacag 4320

gtatccggta agcggcaggg tcggaacagg agagcgcacg agggagcttc cagggggaaa 4380

cgcctggtat ctttatagtc ctgtcgggtt tcgccacctc tgacttgagc gtcgattttt 4440

gtgatgctcg tcaggggggc ggagcctatg gaaaaacgcc agcaacgcgg cctttttacg 4500

gttcctggcc ttttgctggc cttttgctca catgttcttt cctgcgttat cccctgattc 4560

tgtggataac cgtattaccg cctttgagtg agctgatacc gctcgccgca gccgaacgac 4620

cgagcgcagc gagtcagtga gcgaggaagc ggaagagcgc ccaatacgca aaccgcctct 4680

ccccgcgcgt tggccgattc attaatgcag ctggcacgac aggtttcccg actggaaagc 4740

gggcagtgag cgcaacgcaa ttaatgtgag ttagctcact cattaggcac cccaggcttt 4800

acactttatg cttccggctc gtatgttgtg tggaattgtg agcggataac aatttcacac 4860

aggaaacagc tatgaccatg attacgccaa gctctagcta gaggtcgagt ccctccccag 4920

caggcagaag tatgcaaagc atgcatctca attagtcagc aaccatagtc ccgcccctaa 4980

ctccgcccat cccgccccta actccgccca gttccgccca ttctccgccc catggctgac 5040

taatttttt tatttatgca gaggccgagg ccgcctcggc ctctgagcta ttccagaagt 5100

agtgaggagg ctttttgga ggcctaggct tttgcaaaaa gctttgcaaa gatggataaa 5160

gttttaaaca gagaggaatc tttgcagcta atggaccttc taggtcttga aaggagtggg 5220

aattggctcc ggtgcccgtc agtgggcaga gcgcacatcg cccacagtcc ccgagaagtt 5280

ggggggaggg gtcggcaatt gaaccggtgc ctagagaagg tggcgcgggg taaactggga 5340

aagtgatgtc gtgtactggc tccgcctttt tcccgagggt gggggagaac cgtatataag 5400

tgcagtagtc gccgtgaacg ttctttttcg caacgggttt gccgccagaa cacaggtaag 5460

tgccgtgtgt ggttcccgcg ggcctggcct ctttacgggt tatggccctt gcgtgccttg 5520

aattacttcc acctggctgc agtacgtgat tcttgatccc gagcttcggg ttggaagtgg 5580

gtgggagagt tcgaggcctt gcgcttaagg agccccttcg cctcgtgctt gagttgaggc 5640

ctggcctggg cgctggggcc gccgcgtgcg aatctggtgg caccttcgcg cctgtctcgc 5700

tgctttcgat aagtctctag ccatttaaaa tttttgatga cctgctgcga cgctttttt 5760

ctggcaagat agtcttgtaa atgcgggcca agatctgcac actggtattt cggtttttgg 5820

ggccgcgggc ggcgacgggg cccgtgcgtc ccagcgcaca tgttcggcga ggcggggcct 5880

gcgagcgcgg ccaccgagaa tcggacgggg gtagtctcaa gctggccggc ctgctctggt 5940

gcctggcctc gcgccgccgt gtatcgcccc gccctgggcg gcaaggctgg cccggtcggc 6000

accagttgcg tgagcggaaa gatggccgct tcccggccct gctgcaggga gctcaaaatg 6060

gaggacgcgg cgctcgggag agcgggcggg tgagtcaccc acacaaagga aaagggcctt 6120

tccgtcctca gccgtcgctt catgtgactc cacggagtac cgggcgccgt ccaggcacct 6180

cgattagttc tcgagctttt ggagtacgtc gtctttaggt tgggggggagg ggttttatgc 6240

gatggagttt ccccacactg agtgggtgga gactgaagtt aggccagctt ggcacttgat 6300

gtaattctcc ttggaatttg ccctttttga gtttggatct tggttcattc tcaagcctca 6360

gacagtggtt caaagttttt ttcttccatt tcaggtgtcg tgaggaattc tctagagatc 6420

cctcgacctc gagatccatt gtgcccgggc gcaccatgac ttggacccca ctcctcttcc 6480

tcaccctcct cctccactgc acaggaagct tatcg 6515

<210> 294
<211> 6519
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido Sintético

<400> 294
caacccaagg ctgccccctc ggtcactctg ttcccgccct cctctgagga gcttcaagcc 60

aacaaggcca cactggtgtg tctcataagt gacttctacc cgggagccgt gacagtggcc 120

tggaaggcag atagcagccc cgtcaaggcg ggagtggaga ccaccacacc ctccaaacaa 180

agcaacaaca agtacgcggc cagcagctac ctgagcctga cgcctgagca gtggaagtcc 240

cacagaagct acagctgcca ggtcacgcat gaagggagca ccgtggagaa gacagtggcc 300

cctacagaat gttcatgagc ggccgctcga ggccggcaag gccggatccc ccgacctcga 360

cctctggcta ataaaggaaa tttattttca ttgcaatagt gtgttggaat tttttgtgtc 420

tctcactcgg aaggacatat gggagggcaa atcatttggt cgagatccct cggagatctc 480

tagctagagg atcgatcccc gccccggacg aactaaacct gactacgaca tctctgcccc 540

ttcttcgcgg ggcagtgcat gtaatccctt cagttggttg gtacaacttg ccaactgggc 600

cctgttccac atgtgacacg gggggggacc aaacacaaag gggttctctg actgtagttg 660

acatccttat aaatggatgt gcacatttgc caacactgag tggctttcat cctggagcag 720

actttgcagt ctgtggactg caacacaaca ttgcctttat gtgtaactct tggctgaagc 780

tcttacacca atgctggggg acatgtacct cccaggggcc caggaagact acgggaggct 840

acaccaacgt caatcagagg ggcctgtgta gctaccgata agcggaccct caagagggca 900

ttagcaatag tgtttataag gcccccttgt taaccctaaa cgggtagcat atgcttcccg 960

ggtagtagta tatactatcc agactaaccc taattcaata gcatatgtta cccaacggga 1020

agcatatgct atcgaattag ggttagtaaa agggtcctaa ggaacagcga tatctcccac 1080

cccatgagct gtcacggttt tatttacatg gggtcaggat tccacgaggg tagtgaacca 1140

ttttagtcac aagggcagtg gctgaagatc aaggagcggg cagtgaactc tcctgaatct 1200

tcgcctgctt cttcattctc cttcgtttag ctaatagaat aactgctgag ttgtgaacag 1260

taaggtgtat gtgaggtgct cgaaaacaag gtttcaggtg acgcccccag aataaaattt 1320

ggacgggggg ttcagtggtg gcattgtgct atgacaccaa tataaccctc acaaacccct 1380

tgggcaataa atactagtgt aggaatgaaa cattctgaat atctttaaca atagaaatcc 1440

atggggtggg gacaagccgt aaagactgga tgtccatctc acacgaattt atggctatgg 1500

gcaacacata atcctagtgc aatatgatac tggggttatt aagatgtgtc ccaggcaggg 1560

accaagacag gtgaaccatg ttgttacact ctatttgtaa caaggggaaa gagagtggac 1620

gccgacagca gcggactcca ctggttgtct ctaacacccc cgaaaattaa acggggctcc 1680

acgccaatgg ggcccataaa caaagacaag tggccactct ttttttgaa attgtggagt 1740

gggggcacgc gtcagccccc acacgccgcc ctgcggtttt ggactgtaaa ataagggtgt 1800

aataacttgg ctgattgtaa ccccgctaac cactgcggtc aaaccacttg cccacaaaac 1860

cactaatggc accccgggga atacctgcat aagtaggtgg gcgggccaag ataggggcgc 1920

gattgctgcg atctggagga caaattacac acacttgcgc ctgagcgcca agcacagggt 1980

tgttggtcct catattcacg aggtcgctga gagcacggtg ggctaatgtt gccatgggta 2040

gcatatacta cccaaatatc tggatagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagcat 2100

aggctatcct aatctatatc tgggtagcat atgctatcct aatctatatc tgggtagtat 2160

atgctatcct aatttatatc tgggtagcat aggctatcct aatctatatc tgggtagcat 2220

atgctatcct aatctatatc tgggtagtat atgctatcct aatctgtatc cgggtagcat 2280

atgctatcct aatagagatt agggtagtat atgctatcct aatttatatc tgggtagcat 2340

atactaccca aatatctgga tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2400

tatcctaatc tatatctggg tagcataggc tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc 2460

tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc tatcctaatt tatatctggg tagcataggc 2520

tatcctaatc tatatctggg tagcatatgc tatcctaatc tatatctggg tagtatatgc 2580

tatcctaatc tgtatccggg tagcatatgc tatcctcatg ataagctgtc aaacatgaga 2640

attttcttga agacgaaagg gcctcgtgat acgcctattt ttataggtta atgtcatgat 2700

aataatggtt tcttagacgt caggtggcac ttttcgggga aatgtgcgcg gaacccctat 2760

ttgtttattt ttctaaatac attcaaatat gtatccgctc atgagacaat aaccctgata 2820

aatgcttcaa taatattgaa aaaggaagag tatgagtatt caacatttcc gtgtcgccct 2880

tattcccttt tttgcggcat tttgccttcc tgtttttgct cacccagaaa cgctggtgaa 2940

agtaaaagat gctgaagatc agttgggtgc acgagtgggt tacatcgaac tggatctcaa 3000

cagcggtaag atccttgaga gttttcgccc cgaagaacgt tttccaatga tgagcacttt 3060

taaagttctg ctatgtggcg cggtattatc ccgtgttgac gccgggcaag agcaactcgg 3120

tcgccgcata cactattctc agaatgactt ggttgagtac tcaccagtca cagaaaagca 3180

tcttacggat ggcatgacag taagagaatt atgcagtgct gccataacca tgagtgataa 3240

cactgcggcc aacttacttc tgacaacgat cggaggaccg aaggagctaa ccgcttttttt 3300

gcacaacatg ggggatcatg taactcgcct tgatcgttgg gaaccggagc tgaatgaagc 3360

cataccaaac gacgagcgtg acaccacgat gcctgcagca atggcaacaa cgttgcgcaa 3420

actattaact ggcgaactac ttactctagc ttcccggcaa caattaatag actggatgga 3480

ggcggataaa gttgcaggac cacttctgcg ctcggccctt ccggctggct ggtttattgc 3540

tgataaatct ggagccggtg agcgtgggtc tcgcggtatc attgcagcac tggggccaga 3600

tggtaagccc tcccgtatcg tagttatcta cacgacgggg agtcaggcaa ctatggatga 3660

acgaaataga cagatcgctg agataggtgc ctcactgatt aagcattggt aactgtcaga 3720

ccaagtttac tcatatatac tttagattga tttaaaactt cattttaat ttaaaaggat 3780

ctaggtgaag atccttttg ataatctcat gaccaaaatc ccttaacgtg agttttcgtt 3840

ccactgagcg tcagaccccg tagaaaagat caaaggatct tcttgagatc ctttttttct 3900

gcgcgtaatc tgctgcttgc aaacaaaaaa accaccgcta ccagcggtgg tttgtttgcc 3960

ggatcaagag ctaccaactc tttttccgaa ggtaactggc ttcagcagag cgcagatacc 4020

aaatactgtt cttctagtgt agccgtagtt aggccaccac ttcaagaact ctgtagcacc 4080

gcctacatac ctcgctctgc taatcctgtt accagtggct gctgccagtg gcgataagtc 4140

gtgtcttacc gggttggact caagacgata gttaccggat aaggcgcagc ggtcgggctg 4200

aacgggggt tcgtgcacac agcccagctt ggagcgaacg acctacaccg aactgagata 4260

cctacagcgt gagctatgag aaagcgccac gcttcccgaa gggagaaagg cggacaggta 4320

tccggtaagc ggcagggtcg gaacaggaga gcgcacgagg gagcttccag ggggaaacgc 4380

ctggtatctt tatagtcctg tcgggtttcg ccacctctga cttgagcgtc gatttttgtg 4440

atgctcgtca ggggggcgga gcctatggaa aaacgccagc aacgcggcct ttttacggtt 4500

cctggccttt tgctggcctt ttgctcacat gttctttcct gcgttatccc ctgattctgt 4560

ggataaccgt attaccgcct ttgagtgagc tgataccgct cgccgcagcc gaacgaccga 4620

gcgcagcgag tcagtgagcg aggaagcgga agagcgccca atacgcaaac cgcctctccc 4680

cgcgcgttgg ccgattcatt aatgcagctg gcacgacagg tttcccgact ggaaagcggg 4740

cagtgagcgc aacgcaatta atgtgagtta gctcactcat taggcacccc aggctttaca 4800

ctttatgctt ccggctcgta tgttgtgtgg aattgtgagc ggataacaat ttcacacagg 4860

aaacagctat gaccatgatt acgccaagct ctagctagag gtcgagtccc tccccagcag 4920

gcagaagtat gcaaagcatg catctcaatt agtcagcaac catagtcccg cccctaactc 4980

cgcccatccc gcccctaact ccgcccagtt ccgcccattc tccgccccat ggctgactaa 5040

ttttttttat ttatgcagag gccgaggccg cctcggcctc tgagctattc cagaagtagt 5100

gaggaggctt ttttggaggc ctaggctttt gcaaaaagct ttgcaaagat ggataaagtt 5160

ttaaacagag aggaatcttt gcagctaatg gaccttctag gtcttgaaag gagtgggaat 5220

tggctccggt gcccgtcagt gggcagagcg cacatcgccc acagtccccg agaagttggg 5280

gggaggggtc ggcaattgaa ccggtgccta gagaaggtgg cgcggggtaa actgggaaag 5340

tgatgtcgtg tactggctcc gccttttcc cgagggtggg ggagaaccgt atataagtgc 5400

agtagtcgcc gtgaacgttc tttttcgcaa cgggtttgcc gccagaacac aggtaagtgc 5460

cgtgtgtggt tcccgcgggc ctggcctctt tacgggttat ggcccttgcg tgccttgaat 5520

tacttccacc tggctgcagt acgtgattct tgatcccgag cttcgggttg gaagtgggtg 5580

ggagagttcg aggccttgcg cttaaggagc cccttcgcct cgtgcttgag ttgaggcctg 5640

gcctgggcgc tggggccgcc gcgtgcgaat ctggtggcac cttcgcgcct gtctcgctgc 5700

tttcgataag tctctagcca tttaaaattt ttgatgacct gctgcgacgc tttttttctg 5760

gcaagatagt cttgtaaatg cgggccaaga tctgcacact ggtatttcgg tttttggggc 5820

cgcgggcggc gacggggccc gtgcgtccca gcgcacatgt tcggcgaggc ggggcctgcg 5880

agcgcggcca ccgagaatcg gacgggggta gtctcaagct ggccggcctg ctctggtgcc 5940

tggcctcgcg ccgccgtgta tcgccccgcc ctgggcggca aggctggccc ggtcggcacc 6000

agttgcgtga gcggaaagat ggccgcttcc cggccctgct gcagggagct caaaatggag 6060

gacgcggcgc tcgggagagc gggcgggtga gtcacccaca caaaggaaaa gggcctttcc 6120

gtcctcagcc gtcgcttcat gtgactccac ggagtaccgg gcgccgtcca ggcacctcga 6180

ttagttctcg agcttttgga gtacgtcgtc tttaggttgg ggggaggggt tttatgcgat 6240

ggagtttccc cacactgagt gggtggagac tgaagttagg ccagcttggc acttgatgta 6300

attctccttg gaatttgccc tttttgagtt tggatcttgg ttcattctca agcctcagac 6360

agtggttcaa agttttttc ttccatttca ggtgtcgtga ggaattctct agagatccct 6420

cgacctcgag atccattgtg cccgggcgcc accatggaca tgcgcgtgcc cgcccagctg 6480

ctgggcctgc tgctgctgtg gttccccggc tcgcgatgc 6519

<210> 295
<211> 7185
<212> DNA
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido Sintético

<400> 295
gcgtcgacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg 60

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 120

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca 180

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc 240

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagaa agttgagccc 300

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaagc cgcgggggga 360

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct 420

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg 480

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac 540

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag 600

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc 660

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgcccccatc ccgcgaggag 720

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc 780

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg 840

ctggactccg acggctcctt cttcctctac agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg 900

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg 960

cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa tgagcggccg ctcgaggccg gcaaggccgg 1020

atcccccgac ctcgacctct ggctaataaa ggaaatttat tttcattgca atagtgtgtt 1080

ggaatttttt gtgtctctca ctcggaagga catatgggag ggcaaatcat ttggtcgaga 1140

tccctcggag atctctagct agaggatcga tccccgcccc ggacgaacta aacctgacta 1200

cgacatctct gccccttctt cgcggggcag tgcatgtaat cccttcagtt ggttggtaca 1260

acttgccaac tgggccctgt tccacatgtg acacgggggg ggaccaaaca caaaggggtt 1320

ctctgactgt agttgacatc cttataaatg gatgtgcaca tttgccaaca ctgagtggct 1380

ttcatcctgg agcagacttt gcagtctgtg gactgcaaca caacattgcc tttatgtgta 1440

actcttggct gaagctctta caccaatgct gggggacatg tacctcccag gggcccagga 1500

agactacggg aggctacacc aacgtcaatc agaggggcct gtgtagctac cgataagcgg 1560

accctcaaga gggcattagc aatagtgttt ataaggcccc cttgttaacc ctaaacgggt 1620

agcatatgct tcccgggtag tagtatatac tatccagact aaccctaatt caatagcata 1680

tgttacccaa cgggaagcat atgctatcga attagggtta gtaaaagggt cctaaggaac 1740

agcgatatct cccaccccat gagctgtcac ggttttattt acatggggtc aggattccac 1800

gagggtagtg aaccatttta gtcacaaggg cagtggctga agatcaagga gcgggcagtg 1860

aactctcctg aatcttcgcc tgcttcttca ttctccttcg tttagctaat agaataactg 1920

ctgagttgtg aacagtaagg tgtatgtgag gtgctcgaaa acaaggtttc aggtgacgcc 1980

cccagaataa aatttggacg gggggttcag tggtggcatt gtgctatgac accaatataa 2040

ccctcacaaa ccccttgggc aataaatact agtgtaggaa tgaaacattc tgaatatctt 2100

taacaataga aatccatggg gtggggacaa gccgtaaaga ctggatgtcc atctcacacg 2160

aatttatggc tatgggcaac acataatcct agtgcaatat gatactgggg ttattaagat 2220

gtgtcccagg cagggaccaa gacaggtgaa ccatgttgtt acactctatt tgtaacaagg 2280

ggaaagagag tggacgccga cagcagcgga ctccactggt tgtctctaac acccccgaaa 2340

attaaacggg gctccacgcc aatggggccc ataaacaaag acaagtggcc actctttttt 2400

ttgaaattgt ggagtggggg cacgcgtcag cccccacacg ccgccctgcg gttttggact 2460

gtaaaataag ggtgtaataa cttggctgat tgtaaccccg ctaaccactg cggtcaaacc 2520

acttgcccac aaaaccacta atggcacccc ggggaatacc tgcataagta ggtgggcggg 2580

ccaagatagg ggcgcgattg ctgcgatctg gaggacaaat tacacacact tgcgcctgag 2640

cgccaagcac agggttgttg gtcctcatat tcacgaggtc gctgagagca cggtgggcta 2700

atgttgccat gggtagcata tactacccaa atatctggat agcatatgct atcctaatct 2760

atatctgggt agcataggct atcctaatct atatctgggt agcatatgct atcctaatct 2820

atatctgggt agtatatgct atcctaattt atatctgggt agcataggct atcctaatct 2880

atatctgggt agcatatgct atcctaatct atatctgggt agtatatgct atcctaatct 2940

gtatccgggt agcatatgct atcctaatag agattagggt agtatatgct atcctaattt 3000

atatctgggt agcatatact acccaaatat ctggatagca tatgctatcc taatctatat 3060

ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagca taggctatcc taatctatat 3120

ctgggtagca tatgctatcc taatctatat ctgggtagta tatgctatcc taatttatat 3180

ctgggtagca taggctatcc taatctatat ctgggtagca tatgctatcc taatctatat 3240

ctgggtagta tatgctatcc taatctgtat ccgggtagca tatgctatcc tcatgataag 3300

ctgtcaaaca tgagaatttt cttgaagacg aaagggcctc gtgatacgcc tatttttata 3360

ggttaatgtc atgataataa tggtttctta gacgtcaggt ggcacttttc ggggaaatgt 3420

gcgcggaacc cctatttgtt tatttttcta aatacattca aatatgtatc cgctcatgag 3480

acaataaccc tgataaatgc ttcaataata ttgaaaaagg aagagtatga gtattcaaca 3540

tttccgtgtc gcccttattc ccttttttgc ggcattttgc cttcctgttt ttgctcaccc 3600

agaaacgctg gtgaaagtaa aagatgctga agatcagttg ggtgcacgag tgggttacat 3660

cgaactggat ctcaacagcg gtaagatcct tgagagtttt cgccccgaag aacgttttcc 3720

aatgatgagc acttttaaag ttctgctatg tggcgcggta ttatcccgtg ttgacgccgg 3780

gcaagagcaa ctcggtcgcc gcatacacta ttctcagaat gacttggttg agtactcacc 3840

agtcacagaa aagcatctta cggatggcat gacagtaaga gaattatgca gtgctgccat 3900

aaccatgagt gataacactg cggccaactt acttctgaca acgatcggag gaccgaagga 3960

gctaaccgct tttttgcaca acatggggga tcatgtaact cgccttgatc gttgggaacc 4020

ggagctgaat gaagccatac caaacgacga gcgtgacacc acgatgcctg cagcaatggc 4080

aacaacgttg cgcaaactat taactggcga actacttact ctagcttccc ggcaacaatt 4140

aatagactgg atggaggcgg ataaagttgc aggaccactt ctgcgctcgg cccttccggc 4200

tggctggttt attgctgata aatctggagc cggtgagcgt gggtctcgcg gtatcattgc 4260

agcactgggg ccagatggta agccctcccg tatcgtagtt atctacacga cggggagtca 4320

ggcaactatg gatgaacgaa atagacagat cgctgagata ggtgcctcac tgattaagca 4380

ttggtaactg tcagaccaag tttactcata tatactttag attgatttaa aacttcattt 4440

ttaatttaaa aggatctagg tgaagatcct ttttgataat ctcatgacca aaatccctta 4500

acgtgagttt tcgttccact gagcgtcaga ccccgtagaa aagatcaaag gatcttcttg 4560

agatcctttt tttctgcgcg taatctgctg cttgcaaaca aaaaaaccac cgctaccagc 4620

ggtggtttgt ttgccggatc aagagctacc aactcttttt ccgaaggtaa ctggcttcag 4680

cagagcgcag ataccaaata ctgttcttct agtgtagccg tagttaggcc accacttcaa 4740

gaactctgta gcaccgccta catacctcgc tctgctaatc ctgttaccag tggctgctgc 4800

cagtggcgat aagtcgtgtc ttaccgggtt ggactcaaga cgatagttac cggataaggc 4860

gcagcggtcg ggctgaacgg ggggttcgtg cacacagccc agcttggagc gaacgaccta 4920

caccgaactg agatacctac agcgtgagct atgagaaagc gccacgcttc ccgaagggag 4980

aaaggcggac aggtatccgg taagcggcag ggtcggaaca ggagagcgca cgagggagct 5040

tccaggggga aacgcctggt atctttatag tcctgtcggg tttcgccacc tctgacttga 5100

gcgtcgattt ttgtgatgct cgtcaggggg gcggagccta tggaaaaacg ccagcaacgc 5160

ggccttttta cggttcctgg ccttttgctg gccttttgct cacatgttct ttcctgcgtt 5220

atcccctgat tctgtggata accgtattac cgcctttgag tgagctgata ccgctcgccg 5280

cagccgaacg accgagcgca gcgagtcagt gagcgaggaa gcggaagagc gcccaatacg 5340

caaaccgcct ctccccgcgc gttggccgat tcattaatgc agctggcacg acaggtttcc 5400

cgactggaaa gcgggcagtg agcgcaacgc aattaatgtg agttagctca ctcattaggc 5460

accccaggct ttacacttta tgcttccggc tcgtatgttg tgtggaattg tgagcggata 5520

acaatttcac acaggaaaca gctatgacca tgattacgcc aagctctagc tagaggtcga 5580

gtccctcccc agcaggcaga agtatgcaaa gcatgcatct caattagtca gcaaccatag 5640

tcccgcccct aactccgccc atcccgcccc taactccgcc cagttccgcc cattctccgc 5700

cccatggctg actaattttt tttatttatg cagaggccga ggccgcctcg gcctctgagc 5760

tattccagaa gtagtgagga ggcttttttg gaggcctagg cttttgcaaa aagctttgca 5820

aagatggata aagttttaaa cagagaggaa tctttgcagc taatggacct tctaggtctt 5880

gaaaggagtg ggaattggct ccggtgcccg tcagtgggca gagcgcacat cgcccacagt 5940

ccccgagaag ttgggggggag gggtcggcaa ttgaaccggt gcctagagaa ggtggcgcgg 6000

ggtaaactgg gaaagtgatg tcgtgtactg gctccgcctt tttcccgagg gtgggggaga 6060

accgtatata agtgcagtag tcgccgtgaa cgttcttttt cgcaacgggt ttgccgccag 6120

aacacaggta agtgccgtgt gtggttcccg cgggcctggc ctctttacgg gttatggccc 6180

ttgcgtgcct tgaattactt ccacctggct gcagtacgtg attcttgatc ccgagcttcg 6240

ggttggaagt gggtgggaga gttcgaggcc ttgcgcttaa ggagcccctt cgcctcgtgc 6300

ttgagttgag gcctggcctg ggcgctgggg ccgccgcgtg cgaatctggt ggcaccttcg 6360

cgcctgtctc gctgctttcg ataagtctct agccatttaa aatttttgat gacctgctgc 6420

gacgcttttt ttctggcaag atagtcttgt aaatgcgggc caagatctgc acactggtat 6480

ttcggttttt ggggccgcgg gcggcgacgg ggcccgtgcg tcccagcgca catgttcggc 6540

gaggcggggc ctgcgagcgc ggccaccgag aatcggacgg gggtagtctc aagctggccg 6600

gcctgctctg gtgcctggcc tcgcgccgcc gtgtatcgcc ccgccctggg cggcaaggct 6660

ggcccggtcg gcaccagttg cgtgagcgga aagatggccg cttcccggcc ctgctgcagg 6720

gagctcaaaa tggaggacgc ggcgctcggg agagcgggcg ggtgagtcac ccacacaaag 6780

gaaaagggcc tttccgtcct cagccgtcgc ttcatgtgac tccacggagt accgggcgcc 6840

gtccaggcac ctcgattagt tctcgagctt ttggagtacg tcgtctttag gttgggggga 6900

ggggttttat gcgatggagt ttccccacac tgagtgggtg gagactgaag ttaggccagc 6960

ttggcacttg atgtaattct ccttggaatt tgccctttt gagtttggat cttggttcat 7020

tctcaagcct cagacagtgg ttcaaagttt ttttcttcca tttcaggtgt cgtgaggaat 7080

tctctagaga tccctcgacc tcgagatcca ttgtgcccgg gcgccaccat ggagtttggg 7140

ctgagctggc tttttcttgt cgcgatttta aaaggtgtcc agtgc 7185

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: REBECCA M. MCNEILL
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW,
GARRETT & DUNNER, L.L.P.
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	03 APR 2012
Applicant's or agent's file reference 1016.56-304	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 11/46233	02 August 2011 (02.08.2011)	03 August 2010 (03.08.2010)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - C07K 16/00 (2011.01)
USPC - 530/387.3; 388.23

Applicant ABBOTT LABORATORIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- [X] Box No. I Basis of the opinion
- [ ] Box No. II Priority
- [X] Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- [X] Box No. IV Lack of unity of invention
- [X] Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- [ ] Box No. VI Certain documents cited
- [ ] Box No. VII Certain defects in the international application
- [ ] Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1 *bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	21 March 2012 (21.03.2012)	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☒ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☒ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

GenCore 6.3: SEQ ID NOs: 1, 13-14, 21-22, 30-35 and 40-45

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 51-61 and 76-88

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☒ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. 51-61 and 76-88 are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 51-61 and 76-88

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing: the applicant did not, within the prescribed time limit

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and mannacceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and mannacceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the appicable time limit:
   - ☒ paid additional fees
   - ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
   - ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
   - ☐ not paid additional fees
2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is
   - ☐ complied with
   - ☒ not complied with for the following reasons:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+: claims 1, 2, 5, 8, 10, 11, 26-50, 89 and 90 directed to a binding protein comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain, VD2 is a second heavy chain variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1; wherein the binding protein is capable of binding a pair of antigens, wherein the pair of antigens comprises IL-1.beta. and IL-17; further wherein VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 30, 32; 34, 36, 38, 40, 42, or 44, and still further wherein X1 is selected from SEQ ID NOs: 1-28; wherein the first invention is limited to SEQ ID NOs: 30, 40 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

Groups II+: claims 3-5, 8, 10, 11, 26-50, 89 and 90, directed to a binding protein comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain, VD2 is a second light chain variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1; wherein the binding protein is capable of binding a pair of antigens, wherein the pair of antigens comprises IL-1.beta. and IL-17; further wherein VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 or 45; and still further wherein X1 is selected from SEQ ID NOs: 1-26; wherein the first invention is limited to SEQ ID NO: 31 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

Groups III+: claims 6-50, 89 and 90, directed to a binding protein comprising first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises a first VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein: VDl is a first heavy chain variable domain; VD2 is a second heavy chain variable domain; C is a heavy chain constant domain; Xl is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein said second polypeptide chain comprises a second VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n,
wherein: VDl is a first light chain variable domain; VD2 is a second light chain variable domain; C is a light chain constant domain; X1 is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; wherein n is 0 or 1, wherein the binding protein is capable of binding a pair of antigens,
and wherein said pair of antigens comprises IL-1.beta. and IL-17; further wherein the VD1 and VD2 heavy chain variable domains independently comprise SEQ ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 or 44; wherein the VD1 and VD2 light chain variable domains independently comprise SEQ ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 or 45; and still further wherein X1 is selected from SEQ ID NOs: 1-26; wherein the first invention is limited to SEQ ID NOs: 30, 31, 40, 41 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

- Please see first continuation sheet

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:
   - ☐ all parts
   - ☒ the parts relating to claims Nos. 1, 2, 5-50, 89 and 90; limited to SEQ ID NOs: 30-35, 40-45, 1, 13-14, 21 and 22

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Box No. V **Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	2, 7, 24-25 and 89-90	YES
	Claims	1, 5-6, 8-23 and 26-50	NO
Inventive step (IS)	Claims	2, 7, 24-25 and 89-90	YES
	Claims	1, 5-6, 8-23 and 26-50	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-2, 5-50 and 89-90	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1, 5-6, 8-23 and 26-50 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by US 2009/0311253 A1 to Ghayur et al. (hereinafter 'Ghayur').

Regarding claim 1, Ghayur teaches a binding protein comprising a polypeptide chain (para [0018]). wherein said polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n (claim 6; para [0018]), wherein
--VD1 is a first heavy chain variable domain (para [0018]);
--VD2 is a second heavy chain variable domain (para [0018]);
--C is a heavy chain constant domain (para [0018]);
--X1 is a linker with the proviso that it is not CH1 (para [0018]); and
--X2 is an Fc region (para [0018]);
--(X1)n is (X1)0 or (X1)1 (claim 6-n is 0 or 1'; para [0160]); and
--(X2)n is (X2)0 or (X2)1 (claim 6 -'n is 0 or 1'; para [0160]),
wherein the binding protein is capable of binding IL-1b and IL-17 (claim 6; para [0019]-'the binding protein is capable of binding pairs of targets selected from the group consisting of TNF and IL-17A; ... IL-17A and IL-1beta (seq. 1)', [0051]-'the binding protein capable of binding IL-17A and IL-1beta').

Regarding claim 5, Ghayur discloses that n is 0 (claim 6; para [0160]).

Regarding claim 6, Ghayur discloses a binding protein comprising first and second polypeptide chains (para [0018]), wherein said first polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n (claim 6; para [0018]), wherein
--VD1 is a first heavy chain variable domain (para [0018]);
--VD2 is a second heavy chain variable domain (para [0018]);
--C is a heavy chain constant domain (para [0018]);
--X1 is a linker with the proviso that it is not CH1 (para [0018]); and
--X2 is an Fc region (para [0018]); and
wherein said second polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n (claim 6; para [0018]), wherein
--VD1 is a first light chain variable domain (para [0018]);
--VD2 is a second light chain variable domain (para [0018]);
--C is a light chain constant domain (para [0018]);
--X1 is a linker with the proviso that it is not CH1 (para [0018]);
--X2 does not comprise an Fc region (para [0018]);
and (X1)n is (X1)0 or (X1)1; (X2)n is (X2)0 or (X2)1 (claim 6 -'n is 0 or1'; para [0160]),
wherein the binding protein is capable of binding IL-1b and IL-17 (claim 6; para [0019]-'the binding protein is capable of binding pairs of targets selected from the group consisting of TNF and IL-17A; ... IL-17A and IL-1beta (seq. 1)', [0051]-'the binding protein capable of binding IL-17A and IL-1beta').

Regarding claim 8, Ghayur teaches that X1 is any of SEQ ID NO: 1 (SEQ ID NO: 1, aa 1-16, 100% identity; para [0247]), SEQ ID NO: 13 (SEQ ID NO: 13, aa 1-5, 100% identity; para [0247]), SEQ ID NO: 14 (SEQ ID NO: 14, aa 1-12, 100% identity; para [0247]), SEQ ID NO: 21 (SEQ ID NO: 21, aa 1-6, 100% identity; para [0247]), and SEQ ID NO: 22 (SEQ ID NO: 22, aa 1-13; para [0247]).

Regarding claim 9, Ghayur discloses that the binding protein comprises two first polypeptide chains and two second polypeptide chains (Claim 6, 9).

Regarding claim 10, Ghayur discloses that the Fc region is a variant sequence Fc region (claim 10; para [0065]).

Regarding claim 11, Ghayur discloses that the Fc region is an Fc region from an IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, or IgD (para [0065]).

Regarding claim 12, Ghayur discloses that said VD1 of the first polypeptide chain and said VD2 of the second polypeptide chain are obtained from the same first and second parent antibody, respectively, or antigen binding portion thereof (para [0069]).

**********Continued in third Supplemental Box**********

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:
Box IV Lack of Unity of Invention

Groups IV+ claims 62-75, directed to a method for generating a binding protein capable of binding two antigens comprising the steps of: a) obtaining a first parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a first antigen; b) obtaining a second parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a second antigen; c) constructing: (i) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 is an Fc region; and n is 0 or 1; (ii) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and n is 0 or 1; (iii) first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises a first VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X 1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein said second polypeptide chain comprises a second VDI-(XI)n-VD2-C(X2)n, wherein VDI is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and wherein n is 0 or 1; or (iv) four polypeptide chains, wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)nVD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)n-VD2-C-X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; wherein n is 0 or 1; and e) expressing said first, second, third and fourth polypeptide chains such that a Dual Variable Domain Immunoglobulin capable of binding said first and said second antigen is generated wherein the binding protein is capable of binding IL-1.beta. and IL-17; further wherein the heavy chain VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44; the light chain VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 or 45; wherein the first invention is limited to SEQ ID NOs: 30, 31 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

The inventions listed as Groups I+ - IV+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:
The special technical features of the claims of Groups I+ through IV+ are listed above. The common technical elements of the Groups is that they are related to binding proteins comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first variable domain, VD2 is a second variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1; wherein VD1 and VD2 may comprise light or heavy chain variable domains. The common technical elements of the above Groups do not represent an improvement over the prior art of US 2009/0311253 A1 to Ghayur et al., which discloses "a binding protein comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first variable domain, VD2 is a second variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1. In an embodiment the VD1 and VD2 in the binding protein are heavy chain variable domains...C is a heavy chain constant domain" (para [0013]), wherein the polypeptide is capable of binding Il-1.beta. and IL-17 (IL-17A) (para [0019]); further wherein at least one VD1 or VD2 comprises SEQ ID NO: 30 (SEQ ID NO: 70; claim 2); and at least one VD1 or VD2 comprises SEQ ID NO: 31 (SEQ ID NO: 71; claim 4). and wherein X1 may comprise SEQ ID NO: 1 (SEQ ID NO: 1; para [0013]).
Ghayur further discloses "In another embodiment the binding protein of the invention is a DVD-Ig capable of binding two antigens comprising four polypeptide chains, wherein, first and third polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein, VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from a first parent antibody or antigen binding portion thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from a second parent antibody or antigen binding portion thereof; C is a heavy chain constant domain; (X1)n is a linker with the proviso that it is not CH1, wherein the (X1)n is either present or absent; and (X2)n is an Fc region, wherein the (X2)n is either present or absent; and wherein second and fourth polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain obtained from a first parent antibody or antigen binding portion thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from a second parent antibody or antigen binding portion thereof; C is a light chain constant domain; (X1)n is a linker with the proviso that it is not CH1, wherein the (X1)n is either present or absent; and (X2)n does not comprise an Fc region, wherein the (X2)n is either present or absent" (para [0066]), further wherein, as above, the VD1 and VD2 heavy chain variable domains may independently comprise SEQ ID NOs: 30 (SEQ ID NO: 70; claim 2), and the VD1 and VD2 light chain variable domains may comprise SEQ ID NO: 71 (SEQ ID NO: 71; claim 4), and wherein the binding protein may bind IL-1.beta. and IL-17 (para [0019]).

- Please see second continuation sheet -

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box IV: Lack of Unity of Invention

Finally, Ghayur'253 does not explicitly teach a method for generating a binding protein capable of binding two antigens comprising the steps of: a) obtaining a first parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a first antigen; b) obtaining a second parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a second antigen; c) constructing: (i) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 is an Fc region; and n is 0 or 1; (ii) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and n is 0 or 1; (iii) first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises a first VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X 1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein said second polypeptide chain comprises a second VDI-(XI)n-VD2-C(X2)n, wherein VDI is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and wherein n is 0 or 1; or (iv) four polypeptide chains, wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)n-VD2-C-X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; wherein n is 0 or 1; and d) expressing said polypeptide chains; such that a binding protein capable of binding said first and said second antigen is generated.
However, a closely related application, US 2010/0074900 A1 to Ghayur, which similarly teaches bispecific antibodies comprising chains having the same construction as above (para [0014]) and also capable of binding IL-1.beta and IL-17a (para [0020]) discloses the additional limitations above (para [0046], [0047]). It would have been obvious to a person skilled in the art to use the methods for building a multi-chain antibody taught by Ghayur'900 to form antibodies capable of specifically binding to both IL-1.beta. and IL-17, as taught by Ghayur'253 in order to increase the binding capacity of the individual molecules administered.

Therefore, the inventions of Groups I+ to IV+ lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Supplemental Box

In case **the space in any of the preceding boxes is not sufficient.**
Continuation of:
Box No. V(2) - Citations and Explanations:

Regarding claim 13, Ghayur discloses wherein said VD1 of the first polypeptide chain and said VD1 of the second polypeptide chain are obtained from a different first and second parent antibody, respectively, or antigen binding fragment thereof (para [0069]).

Regarding claim 14, Ghayur discloses that said VD2 of the first polypeptide chain and said VD2 of the second polypeptide chain are obtained from the same first and second parent antibody, respectively, or antigen binding portion thereof (para [0069]).

Regarding claim 15, Ghayur discloses that said VD2 of the first polypeptide chain and said VD2 of the second polypeptide chain are obtained from a different first and second parent antibody, respectively, or antigen binding fragment thereof (para [0069]).

Regarding claim 16, Ghayur discloses that said first and said second parent antibodies bind different epitopes on said antigen (para [0071]).

Regarding claim 17, Ghayur discloses that said first parent antibody or antigen binding portion thereof, binds said first antigen with a potency different from the potency with which said second parent antibody or antigen binding portion thereof, binds said second antigen (para [0071]).

Regarding claim 18, Ghayur discloses that said first parent antibody or antigen binding portion thereof, binds said first antigen with an affinity different from the affinity with which said second parent antibody or antigen binding portion thereof, binds said second antigen (para [0071]).

Regarding claim 19, Ghayur discloses that said first parent antibody or antigen binding portion thereof, and said second parent antibody or antigen binding portion thereof, are a human antibody, a CDR grafted antibody or a humanized antibody (para [0072]).

Regarding claim 20, Ghayur discloses that said first parent antibody or antigen binding portion thereof, and said second parent antibody or antigen binding portion thereof, are a Fab fragment; a F(ab')2 fragment, a bivalent fragment comprising two Fab fragments linked by a disulfide bridge at the hinge region; a Fd fragment consisting of the VH and CH1 domains; a Fv fragment consisting of the VL and VH domains of a single arm of an antibody, a dAb fragment, an isolated complementarity determining region (CDR), a single chain antibody, or a diabody (para [0072]).

Regarding claim 21, Ghayur discloses that said binding protein possesses at least one desired property exhibited by said parent antibody or antigen binding portion thereof, or said second parent antibody or antigen binding portion thereof (para [0073]).

Regarding claim 22, Ghayur discloses that said desired property is one or more antibody parameters (para [0073]).

Regarding claim 23, Ghayur discloses that said antibody parameters are antigen specificity, affinity to antigen, potency, biological function, epitope recognition, stability, solubility, production efficiency, immunogenicity, pharmacokinetics, bioavailability, tissue cross reactivity, or orthologous antigen binding (para [0073]).

Regarding claim 26, Ghayur discloses that said binding protein has an on rate constant (Kon) to said one or more target of: at least about 10.sup.2M.sup.-1s.sup.-1; at least about 10.sup.3M.sup.-1s.sup.-1; at least about 10.sup.4M.sup.-1s.sup.-1; at least about 10.sup.5M.sup.-1s.sup.-1; and at least about 10.sup.6M.sup.-1s.sup.-1, as measured by surface plasmon resonance (para [0074]).

Regarding claim 27, Ghayur discloses that said binding protein has an off rate constant (Koff) to said one or more targets of: at most about 10.sup.-3s.sup.-1; at most about 10.sup.-4s.sup.-1; at most about 10.sup.-5s.sup.-1; and at most about 10.sup.-6s.sup.-1, as measured by surface plasmon resonance (para [0075]).

Regarding claim 28, Ghayur discloses that said binding protein has a dissociation constant (Kd) to said one or more targets of: at most about 10.sup.-7M; at most about 10.sup.-8M; at most about 10.sup.-9M; at most about 10.sup.-10M; at most about 10.sup.-11M; at most about 10.sup.-12M; and at most 10.sup.-13M (para [0076]).

Regarding claim 29, Ghayur teaches a binding protein conjugate comprising a binding protein of claim 1 or 6, said binding protein conjugate further comprising an immunoadhesion molecules, an imaging agent, a therapeutic agent, or a cytotoxic agent (claim 6; para [0018], [0077]).

Regarding claim 30, Ghayur discloses that said imaging agent is a radiolabel, an enzyme, a fluorescent label, a luminescent label, a bioluminescent label, a magnetic label, or biotin (para [0077]).

Regarding claim 31, Ghayur discloses that said radiolabel is: sup.3H, .sup.14C, .sup.35S, .sup.90Y, .sup.99Tc, .sup.111In, .sup.125I, .sup.131I, .sup.177Lu, .sup.166Ho, or .sup.153Sm (para [0077]).

Regarding claim 32, Ghayur discloses that said therapeutic or cytotoxic agent is an anti-metabolite, an alkylating agent, an antibiotic, a growth factor, a cytokine, an anti-angiogenic agent, an anti-mitotic agent, an anthracycline, toxin, or an apoptotic agent (para [0077]).

**********Continued on Next Page**********

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.
Continuation of:
Previous page:

Regarding claim 33, Ghayur discloses that said binding protein is a crystallized binding protein (para [0078]).

Regarding claim 34, Ghayur discloses that said crystal is a carrier-free pharmaceutical controlled release crystal (para [0078]).

Regarding claim 35, Ghayur discloses that said binding protein has a greater half life in vivo than the soluble counterpart of said binding protein (para [0078]).

Regarding claim 36, Ghayur discloses that said binding protein retains biological activity (para [0078]).

Regarding claim 37, Ghayur teaches the binding protein according to claims 1 or 6, as set forth above.
Ghayur further discloses an isolated nucleic acid encoding a binding protein amino acid sequence (para [0080]).

Regarding claim 38, Ghayur teaches the isolated nucleic acid according to claim 37, as set forth above. Ghayur further discloses a vector comprising the isolated nucleic acid (para [0080]).

Regarding claim 39, Ghayur discloses that said vector is pcDNA; pTT ; pTT3; pEFBOS; pBV; pJV; pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO or pBJ (para [0080]).

Regarding claim 40, Ghayur teaches the vector according to claim 38, as set forth above. Ghayur further discloses a host cell comprising said vector (para [0081]).

Regarding claim 41, Ghayur discloses that said host cell is a prokaryotic cell (para [0081]).

Regarding claim 42, Ghayur discloses that the host cell is E.coli (para [0081]).

Regarding claim 43, Ghayur discloses that the host cell is a eukaryotic cell (para [0081]).

Regarding claim 44, Ghayur discloses that said eukaryotic cell is a protist cell, an animal cell, a plant cell or fungal cell (para [0081]).

Regarding claim 45, Ghayur discloses that said animal cell is a mammalian cell, an avian cell, or an insect cell (para [0081]).

Regarding claim 46, Ghayur discloses that said host cell is CHO cell (para [0081]).

Regarding claim 47, Ghayur discloses that said host cell is COS (para [0081]).

Regarding claim 48, Ghayur discloses that said host cell is a yeast cell (para [0081]).

Regarding claim 49, Ghayur discloses that said yeast cell is Saccharomyces cerevisiae (para [0081]).

Regarding claim 50, Ghayur discloses that said host cell is an insect sf9 cell (para [0081]).

Claims 2, 7, 24-25 and 89-90 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the claimed sequences.

Regarding claim 2, the closest prior art, Ghayur teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 96.1% sequence identity with SEQ ID NO: 30 (SEQ ID NO: 70, aa 1-119), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 30 or SEQ ID NO: 40.
Further, the closest prior art, US 2008/0219971 A1 to Smith et al. (hereinafter 'Smith') teaches a binding protein comprising an amino acid sequence with 79.0% sequence identity with SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 34, aa1-122; para [0103]), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 30 or SEQ ID NO: 40. No prior on record teaches or fairly suggest SEQ ID NO: 30 or SEQ ID NO: 40. Therefore, claim 2 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3).

**********Continued on Next Page**********

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Previous continuation page:

Regarding claims 7 and 24-25, the closest prior art, Ghayur teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 96.1% sequence identity with SEQ ID NO: 30 (SEQ ID NO: 70, aa 1-119), a polypeptide comprising an amino acid sequence with 99.1% sequence identity with SEQ ID NO: 31 (SEQ ID NO: 71, aa 1-107), a polypeptide comprising an amino acid sequence with 92.6% sequence identity with SEQ ID NO: 32 (SEQ ID No: 70, aa 1-119), a polypeptide comprising an amino acid sequence with 99.1% sequence identity with SEQ ID NO: 33 (SEQ ID NO: 71, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 30, 31, 32 or 33.
Further, US 2007/0071675 A1 to Wu et al. (hereinafter 'Wu '675') teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 88.4% sequence identity with SEQ ID No: 34 (SEQ ID NO: 9, aa 1-122), it does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 34.
Further, although US 2011/0142761 A1 to Wu et al. (hereinafter 'Wu '761') teaches a polypeptide comprising SEQ ID NO: 34 (SEQ ID NO: 30, aa 1-122, 100% identity), it was published on 16 June 2011 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further US 2008/0118506 A1 to An et al. (hereinafter 'An') teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 89.5% sequence identity with SEQ ID NO: 35 (SEQ ID NO: 9, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 35.

Further, Smith teaches a binding protein comprising an amino acid sequence with 79.0% sequence identity with SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 34, aa1-122; para [0103]), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 40.
Further, US 2006/0246071 A1 to Green et al. (hereinafter 'Green 071') teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 85.7% sequence identity with SEQ ID NO: 41 (SEQ ID NO: 662, aa 1-108), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 41.
Further, US 6,699,473 B2 to Raisch et al. (hereinafter 'Raisch') teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 77.0% sequence identity with SEQ ID NO: 42 (SEQ ID NO: 2, aa 1-126), it does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 42.
Further although US 2010/0266531 A1 to Hsieh et al. (hereinafter 'Hsieh') teaches a polypeptide comprising SEQ ID NO: 42 (SEQ ID NO: 389, aa 1-126, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further, US 7,566,772 B2 to Green et al. (hereinafter 'Green '772') teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 88.7% sequence identity with SEQ ID NO: 43 (SEQ ID NO: 92, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 43.
Further although Hsieh teaches a polypeptide comprising SEQ ID NO: 43 (SEQ ID NO: 675, aa 1-108, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further, Raisch teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 74.9% sequence identity with SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 2, aa 1-126), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 44.
Further, although Hsieh teaches a polypeptide comprising SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 403, aa 1-126, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further US 7,202,343 B2 to Gudas et al. (hereinafter 'Gudas') teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 91.4% sequence identity with SEQ ID NO: 45 (SEQ ID NO: 36, aa 1-108), but does not teach or fairly suggest SEQ ID NO: 45.
Finally although Hsieh teaches a polypeptide comprising SEQ ID NO: 45 (SEQ ID NO: 725, aa 1-108, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.

No prior art on record teaches or fairly suggest SEQ ID NO: 30, 32, 34, 40, 42 or 44, and/or SEQ ID NO: 31, 33, 35, 41, 43 or 45.
Therefore, Claims 7 and 24-25 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3).

Regarding claim 89, the closest prior art, Ghayur teaches that VD1 and VD2 light chain variable domains, if present independently comprises three CDRs from SEQ ID NO: 31 (SEQ ID NO: 71, aa 1-107; table 2) or SEQ ID NO: 33 (SEQ ID NO: 71, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest that the VD1 and VD2 heavy chain variable domains, if present, independently comprises three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 40, 42 or 44.
*(Please see para [0122] of Ghayur for positions of said CDRs).
Further Ghayur teaches a binding protein comprising an amino acid sequence with 96.1% sequence identity with SEQ ID NO: 30 (SEQ ID NO: 70, aa 1-119) and a polypeptide comprising an amino acid sequence with 92.6% sequence identity with SEQ ID NO: 32 (SEQ ID No: 70, aa 1-119), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 30 or 32.
Further, Wu '675 teaches an antibody comprising an amino acid sequence with 88.4% sequence identity with SEQ ID No: 34 (SEQ ID NO: 9, aa 1-122), it does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 34.
Further, although Wu '761' teaches a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 34 (SEQ ID NO: 30, aa 1-122, 100% identity), it was published on 16 June 2011 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further An teaches an antibody comprising an amino acid sequence with 89.5% sequence identity with SEQ ID NO: 35 (SEQ ID NO: 9, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 35.

**********Continued on Next Page**********

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 11/46233

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Previous page:

Further, Smith teaches a binding protein comprising an amino acid sequence with 79.0% sequence identity with SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 34, aa1-122; para [0103]), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 40.
Further, Green 071' teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 85.7% sequence identity with SEQ ID NO: 41 (SEQ ID NO: 662, aa 1-108), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 41.
Further, Raisch teaches an antibody comprising an amino acid sequence with 77.0% sequence identity with SEQ ID NO: 42 (SEQ ID NO: 2, aa 1-126), it does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 42.
Further although Hsieh teaches a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 42 (SEQ ID NO: 389, aa 1-126, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further, Green '772' teaches an antibody comprising an amino acid sequence with 88.7% sequence identity with SEQ ID NO: 43 (SEQ ID NO: 92, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 43.
Further although Hsieh teaches a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 43 (SEQ ID NO: 675, aa 1-108, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further, Raisch teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 74.9% sequence identity with SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 2, aa 1-126), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 44.
Further, although Hsieh teaches a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 403, aa 1-126, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further Gudas teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 91.4% sequence identity with SEQ ID NO: 45 (SEQ ID NO: 36, aa 1-108), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 45.
Finally although Hsieh teaches a variable domain comprising three CDRs from SEQ ID NO: 45 (SEQ ID NO: 725, aa 1-108, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.

No prior art on record teaches or fairly suggest that the VD1 and VD2 heavy chain variable domains, if present, independently comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 40, 42 or 44, and wherein the VD1 and VD2 light chain variable domains, if present, independently comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 42 or 45.
Therefore, Claim 89 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3).

Regarding claim 90, the closest prior art, Ghayur teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 96.1% sequence identity with SEQ ID NO: 30 (SEQ ID NO: 70, aa 1-119), a polypeptide comprising an amino acid sequence with 99.1% sequence identity with SEQ ID NO: 31 (SEQ ID NO: 71, aa 1-107), a polypeptide comprising an amino acid sequence with 92.6% sequence identity with SEQ ID NO: 32 (SEQ ID No: 70, aa 1-119), a polypeptide comprising an amino acid sequence with 99.1% sequence identity with SEQ ID NO: 33 (SEQ ID NO: 71, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 30, 31, 32 or 33.
*(Please see para [0122] for positions of said CDRs and frameworks).
Further, Wu '675' teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 88.4% sequence identity with SEQ ID No: 34 (SEQ ID NO: 9, aa 1-122), it does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 34.
Further, although Wu '761 teaches a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 34 (SEQ ID NO: 30, aa 1-122, 100% identity), it was published on 16 June 2011 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further An teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 89.5% sequence identity with SEQ ID NO: 35 (SEQ ID NO: 9, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 35.

Further, Smith teaches a binding protein comprising an amino acid sequence with 79.0% sequence identity with SEQ ID NO: 40 (SEQ ID NO: 34, aa1-122; para [0103]), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 40.
Further, Green 071 teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 85.7% sequence identity with SEQ ID NO: 41 (SEQ ID NO: 662, aa 1-108), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 41.
Further, Raisch teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 77.0% sequence identity with SEQ ID NO: 42 (SEQ ID NO: 2, aa 1-126), it does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 42.
Further although Hsieh teaches a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 42 (SEQ ID NO: 389, aa 1-126, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further, Green '772 teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 88.7% sequence identity with SEQ ID NO: 43 (SEQ ID NO: 92, aa 1-107), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 43.
Further although Hsieh teaches a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 43 (SEQ ID NO: 675, aa 1-108, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further, Raisch teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 74.9% sequence identity with SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 2, aa 1-126), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 44.
Further, although Hsieh teaches a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 44 (SEQ ID NO: 403, aa 1-126, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.
Further Gudas teaches a polypeptide comprising an amino acid sequence with 91.4% sequence identity with SEQ ID NO: 45 (SEQ ID NO: 36, aa 1-108), but does not teach or fairly suggest a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 45.
Further although Hsieh teaches a variable domain comprising four frameworks from SEQ ID NO: 45 (SEQ ID NO: 725, aa 1-108, 100% identity), it was published on 21 October 2010 which is later than the 03 August 2010 priority of the Current Application.

No prior art on record teaches or fairly suggests that the VD1 and VD2 heavy chain variable domains, if present independently, comprise four frameworks from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 40, 42, or 44, and wherein the VD1 and VD2 light chain variable domains, if present, independently comprise four frameworks from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 41, 43 or 45.
Therefore Claim 90 meets the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3).

Claims 1-2, 5-50 and 89-90 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made and used in industry.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANA MARIA CASTRO WEY** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2012-10-11-679

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Estado de Illinois

Secretario de Estado

País de Destino: COLOMBIA

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Jillian A. Pare
3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

5. en Chicago, Illinois
6. el 5 de octubre de 2012
7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
8. No. C12SR24081
9. Sello/Estampilla
   Sello del Estado de Illinois
10. Firma: (ilegible)
    Jesse White
    Secretario de Estado
    Estado de Illinois

Esta Apostilla certifica exclusivamente la firma y el sello o estampilla que lleva. No certifica el contenido del documento para el cual se expidió.
ESTA APOSTILLA NO ES VALIDA DENTRO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

[illegible]
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

{JLLCCO: 387015 DOC v.1}

Dado y firmado este

(firma: ilegible)

Thomas C. Freyman

Vicepresidente Ejecutivo, Director Financiero

AbbVie Inc.

Fecha: 9 / 21 / 12

Estado de Illinois

Condado de Lake

Firmado y testificado ante mí el 9 / 27 / 12 por Thomas C. Freyman

Firma (ilegible)

Sello Oficial
Jillian A. Pare
Notario Público - Estado de Illinois
Mi nombramiento expira: 01/25/13

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 11 de octubre de 2012, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

AbbVie, Inc, una compañia organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware.

con domicilio en
1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned,

AbbVie Inc., a company organized and existing under the laws of Delaware

domiciled at

1 North Waukegan Road, North Chicago, Illinois 60064, U.S.A

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o ANA MARIA CASTRO y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

STATE OF ILLINOIS

SECRETARY OF STATE

COUNTRY OF DESTINATION: COLOMBIA

APOSTILLE

Convention de La Haye du 5 Octobre 1961

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by JILLIAN A. PARE
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

5. Chicago, Illinois
6. OCTOBER 5, 2012
7. by the Secretary of State, State of Illinois
8. No. C12SR24081
9. Seal/Stamp:

SEAL OF THE STATE OF ILLINOIS
AUG. 26TH 1818

10. Signature:

Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS

This Apostille only certifies the signature and the seal or stamp it bears. It does not certify content of the document for which it was issued.

THIS APOSTILLE IS NOT VALID WITHIN THE UNITED STATES OF AMERICA.

♻ Printed on recycled paper. Printed by authority of the State of Illinois. April 2012 — 110M — I 168.3

Given and signed this

Thomas C. Freyman

Executive Vice President, Finance and Chief Financial Officer

AbbVie Inc.

Date: 9/27/12

State of Illinois
County of Lake
Signed and attested before me on 9/27/12 by Thomas C. Freyman

Signature

OFFICIAL SEAL
JILLIAN A PARE
NOTARY PUBLIC - STATE OF ILLINOIS
MY COMMISSION EXPIRES:01/25/13

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
9 February 2012 (09.02.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/018790 A4

(51) **International Patent Classification**:
C07K 16/00 (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/US2011/046233

(22) **International Filing Date**:
2 August 2011 (02.08.2011)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
61/370,269 3 August 2010 (03.08.2010) US
61/377,134 26 August 2010 (26.08.2010) US

(71) **Applicant** *(for all designated States except US)*: **ABBOTT LABORATORIES** [US/US]; 100 Abbott Park Road, Abbot Park, IL 60064 (US).

(72) **Inventors; and**
(75) **Inventors/Applicants** *(for US only)*: **GHAYUR, Tariq** [US/US]; 1014 Washington Street, Holliston, MA 01746 (US). **LIU, Junjian** [CN/US]; 14 Crimson Drive, Shewsbury, MA 01545 (US). **ISAKSON, Peter, C.** [US/US]; 14 Hillside Avenue, Southborough, MA 01610 (US).

(74) **Agent**: **MCNEILL, Rebecca, M.**; Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L.L.P., 901 New York Avenue, NW, Washington, DC 20001-4413 (US).

(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) **Title**: DUAL VARIABLE DOMAIN IMMUNOGLOBULINS AND USES THEREOF

(57) **Abstract**: Engineered multivalent and multispecific binding proteins, methods of making, and their uses in the prevention, diagnosis, and/or treatment of disease are provided.

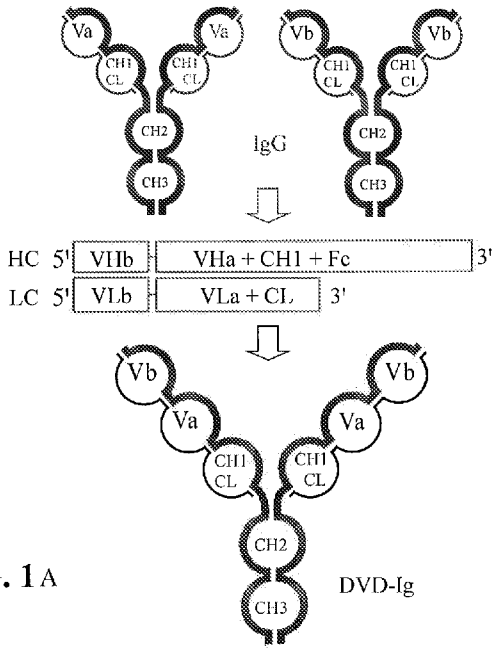


FIG. 1A

WO 2012/018790 A4

WO 2012/018790 A4

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with amended claims (Art. 19(1))*

(88) Date of publication of the international search report:
31 May 2012

Date of publication of the amended claims: 12 July 2012

AMENDED CLAIMS
received by the International Bureau on 31 May 2012 (31.05.12)

We claim:

1. A binding protein capable of binding at least one target comprising a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first heavy chain variable domain;

VD2 is a second heavy chain variable domain;

C is a heavy chain constant domain;

X1 is a linker with the proviso that it is not CH1;

X2 is an Fc region;

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

wherein the heavy chain variable domain binding IL-1β comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, or 38, and/or wherein the heavy chain variable domain binding IL-17 comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 40, 42, or 44.

2. The binding protein according to claim 1, wherein VD1 and/or VD2 comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, respectively.

3. A binding protein capable of binding at least one target comprising a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first light chain variable domain;

VD2 is a second light chain variable domain;

C is a light chain constant domain;

X1 is a linker with the proviso that it is not CH1;

X2 does not comprise an Fc region;

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

wherein the light chain variable domain binding IL-1β comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, or 39, and/or wherein the light chain variable domain binding IL-17 comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 41, 43, or 45.

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

4. The binding protein according to claim 3, wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

5. The binding protein according to claim 1 or 3, wherein (X1)n on the heavy and/or light chain is (X1)0 and/or (X2)n on the heavy and/or light chain is (X2)0.

6. A binding protein capable of binding at least one target comprising first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first heavy chain variable domain;

VD2 is a second heavy chain variable domain;

C is a heavy chain constant domain;

X1 is a first linker with the proviso that it is not CH1;

X2 is an Fc region; n is 0 or 1; and

wherein said second polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first light chain variable domain;

VD2 is a second light chain variable domain;

C is a light chain constant domain;

X1 is a second linker with the proviso that it is not CH1;

X2 does not comprise an Fc region; and

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

wherein the heavy chain variable domain binding IL-1β comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, or 38, and/or the light chain variable domain binding IL-1β comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, or 39; and/or wherein the heavy chain variable domain binding IL-17 comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 40, 42, or 44, and/or the light chain variable domain binding IL-17 comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 41, 43, or 45.

7. The binding protein according to claim 6, wherein the VD1 and/or VD2 heavy chain variable domains comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, respectively,

and/or wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains comprise SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

8. The binding protein according to claim 1, 3, or 6, wherein X1 is SEQ ID NO: 1-29.

9. The binding protein according to claim 6, wherein the binding protein comprises two first polypeptide chains and two second polypeptide chains.

10. The binding protein according to claim 1, 3, or 6, wherein the Fc region is a variant sequence Fc region.

11. The binding protein according to claim 1, 3, or 6, wherein the Fc region is from an IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, or IgD.

12-17. (Canceled)

18. The binding protein according to claim 1, 3, or 6, wherein said VD1 binds a first target with an affinity and/or potency different from the affinity and/or potency with which said VD2 binds a second target.

19. The binding protein according to claim 1, 3, or 6, wherein said first parent antibody or binding portion thereof, and said second parent antibody or binding portion thereof, are a human antibody, a CDR grafted antibody, or a humanized antibody.

20-23. (Canceled)

24. A binding protein capable of binding at least one target comprising four polypeptide chains, wherein two polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first heavy chain variable domain;

VD2 is a second heavy chain variable domain;

C is a heavy chain constant domain;

X1 is a first linker with the proviso that it is not CH1;

X2 is an Fc region; n is 0 or 1; and

wherein two polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first light chain variable domain;

VD2 is a second light chain variable domain;

C is a light chain constant domain;

X1 is a second linker with the proviso that it is not CH1;

X2 does not comprise an Fc region;

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

wherein the heavy chain variable domain binding IL-1β comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, or 38, and/or the light chain variable domain binding IL-1β comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, or 39; and/or wherein the heavy chain variable domain binding IL-17 comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 40, 42, or 44, and/or the light chain variable domain binding IL-17 comprises at least one CDR from SEQ ID NO: 41, 43, or 45.

25. The binding protein according to claim 24, wherein the VD1 and/or VD2 heavy chain variable domains comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, respectively; and/or wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

26. The binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, wherein said binding protein has an on rate constant (K_{on}) to at least one target of: at least about $10^2 M^{-1}s^{-1}$; at least about $10^3 M^{-1}s^{-1}$; at least about $10^4 M^{-1}s^{-1}$; at least about $10^5 M^{-1}s^{-1}$; or at least about $10^6 M^{-1}s^{-1}$, as measured by surface plasmon resonance.

27. The binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, wherein said binding protein has an off rate constant (K_{off}) to at least one target of: at most about $10^{-3}s^{-1}$; at most about $10^{-4}s^{-1}$; at most about $10^{-5}s^{-1}$; or at most about $10^{-6}s^{-1}$, as measured by surface plasmon resonance.

28. The binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, wherein said binding protein has a dissociation constant (K_D) to at least one target of: at most about 10^{-7}M; at most about 10^{-8}M; at most about 10^{-9}M; at most about 10^{-10}M; at most about 10^{-11}M; at most about 10^{-12}M; or at most 10^{-13}M, as measured by surface plasmon resonance.

29. A binding protein conjugate comprising a binding protein according to claims 1, 3, 6, or 24, said binding protein conjugate further comprising an immunoadhesion molecule, an imaging agent, a therapeutic agent, or a cytotoxic agent.

30. The binding protein conjugate according to claim 29, wherein said imaging agent is a radiolabel, an enzyme, a fluorescent label, a luminescent label, a bioluminescent label, a magnetic label, or biotin.

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

31. The binding protein conjugate according to claim 30, wherein said radiolabel is: ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, or ^{153}Sm.

32. The binding protein conjugate according to claim 29, wherein said therapeutic or cytotoxic agent is an anti-metabolite, an alkylating agent, an antibiotic, a growth factor, a cytokine, an anti-angiogenic agent, an anti-mitotic agent, an anthracycline, toxin, or an apoptotic agent.

33. The binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, wherein said binding protein is a crystallized binding protein.

34-36. (Canceled)

37. An isolated nucleic acid encoding a binding protein amino acid sequence according to claims 1, 3, 6, or 24.

38. A vector comprising an isolated nucleic acid according to claim 37.

39. The vector according to claim 38, wherein said vector is pcDNA, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO, pHybE, or pBJ.

40. A host cell comprising a vector according to claim 38.

41. The host cell according to claim 40, wherein said host cell is a prokaryotic cell.

42. The host cell according to claim 41, wherein said prokaryotic cell is *E. coli.*

43. The host cell according to claim 40, wherein said host cell is a eukaryotic cell.

44. The host cell according to claim 43, wherein said eukaryotic cell is a protist cell, an animal cell, a plant cell, or fungal cell.

45. The host cell according to claim 44, wherein said animal cell is a mammalian cell, an avian cell, or an insect cell.

46. The host cell according to claim 45, wherein said mammalian cell is a CHO cell.

47. The host cell according to claim 45, wherein said mammalian cell is a COS cell.

48. The host cell according to claim 44, wherein said host cell is a yeast cell.

49. The host cell according to claim 48, wherein said yeast cell is *S. cerevisiae.*

50. The host cell according to claim 45, wherein said insect cell is an Sf9 cell.

51. A method of producing a binding protein, comprising culturing a host cell according to claims 40-50 in culture medium under conditions sufficient to produce the binding protein.

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

52-54. (Canceled)

55. A binding protein produced according to the method of claim 51.

56. A pharmaceutical composition comprising the binding protein according to claims 1, 3, 6, 24, or 91-94, and a pharmaceutically acceptable carrier.

57. The pharmaceutical composition according to claim 56 further comprising at least one additional therapeutic agent.

58. The pharmaceutical composition according to claim 57, wherein said additional therapeutic agent is an imaging agent, a cytotoxic agent, an angiogenesis inhibitor, a kinase inhibitor, a co-stimulation molecule blocker, an adhesion molecule blocker, an anti-cytokine antibody or functional fragment thereof, methotrexate, cyclosporin, rapamycin, FK506, a detectable label or reporter, a TNF antagonist, an antirheumatic, a muscle relaxant, a narcotic, a non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID), an analgesic, an anesthetic, a sedative, a local anesthetic, a neuromuscular blocker, an antimicrobial, an antipsoriatic, a corticosteriod, an anabolic steroid, an erythropoietin, an immunization, an immunoglobulin, an immunosuppressive, a growth hormone, a hormone replacement drug, a radiopharmaceutical, an antidepressant, an antipsychotic, a stimulant, an asthma medication, a beta agonist, an inhaled steroid, an epinephrine or analog, a cytokine, or a cytokine antagonist.

59. Use of the binding protein according to claims 1, 3, 6, 24, or 91-94, in treating a subject for a disease or a disorder by administering to the subject the binding protein such that treatment is achieved.

60. The use according to claim 59, wherein said disorder is rheumatoid arthritis, osteoarthritis, juvenile chronic arthritis, septic arthritis, Lyme arthritis, psoriatic arthritis, reactive arthritis, spondyloarthropathy, systemic lupus erythematosus, Crohn's disease, ulcerative colitis, inflammatory bowel disease, insulin dependent diabetes mellitus, thyroiditis, asthma, allergic diseases, psoriasis, dermatitis scleroderma, graft versus host disease, organ transplant rejection, acute or chronic immune disease associated with organ transplantation, sarcoidosis, atherosclerosis, disseminated intravascular coagulation, Kawasaki's disease, Grave's disease, nephrotic syndrome, chronic fatigue syndrome, Wegener's granulomatosis, Henoch-Schoenlein purpurea, microscopic vasculitis of the kidneys, chronic active hepatitis, uveitis, septic shock, toxic shock syndrome, sepsis syndrome, cachexia, infectious diseases, parasitic diseases, acute transverse myelitis, Huntington's chorea, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, stroke, primary biliary cirrhosis, hemolytic anemia, malignancies, heart failure, myocardial

infarction, Addison's disease, sporadic polyglandular deficiency type I and polyglandular deficiency type II, Schmidt's syndrome, adult (acute) respiratory distress syndrome, alopecia, alopecia areata, seronegative arthopathy, arthropathy, Reiter's disease, psoriatic arthropathy, ulcerative colitic arthropathy, enteropathic synovitis, chlamydia, yersinia and salmonella associated arthropathy, spondyloarthopathy, atheromatous disease/arteriosclerosis, atopic allergy, autoimmune bullous disease, pemphigus vulgaris, pemphigus foliaceus, pemphigoid, linear IgA disease, autoimmune haemolytic anaemia, Coombs positive haemolytic anaemia, acquired pernicious anaemia, juvenile pernicious anaemia, myalgic encephalitis/Royal Free Disease, chronic mucocutaneous candidiasis, giant cell arteritis, primary sclerosing hepatitis, cryptogenic autoimmune hepatitis, acquired immunodeficiency related diseases, hepatitis B, hepatitis C, common varied immunodeficiency (common variable hypogammaglobulinaemia), dilated cardiomyopathy, female infertility, ovarian failure, premature ovarian failure, fibrotic lung disease, cryptogenic fibrosing alveolitis, post-inflammatory interstitial lung disease, interstitial pneumonitis, connective tissue disease associated interstitial lung disease, mixed connective tissue disease associated lung disease, systemic sclerosis associated interstitial lung disease, rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease, systemic lupus erythematosus associated lung disease, dermatomyositis/polymyositis associated lung disease, Sjögren's disease associated lung disease, ankylosing spondylitis associated lung disease, vasculitic diffuse lung disease, haemosiderosis associated lung disease, drug-induced interstitial lung disease, fibrosis, radiation fibrosis, bronchiolitis obliterans, chronic eosinophilic pneumonia, lymphocytic infiltrative lung disease, postinfectious interstitial lung disease, gouty arthritis, autoimmune hepatitis, type-1 autoimmune hepatitis (classical autoimmune or lupoid hepatitis), type-2 autoimmune hepatitis (anti-LKM antibody hepatitis), autoimmune mediated hypoglycaemia, type B insulin resistance with acanthosis nigricans, hypoparathyroidism, acute immune disease associated with organ transplantation, chronic immune disease associated with organ transplantation, osteoarthrosis, primary sclerosing cholangitis, psoriasis type 1, psoriasis type 2, idiopathic leucopaenia, autoimmune neutropaenia, renal disease NOS, glomerulonephritides, microscopic vasulitis of the kidneys, lyme disease, discoid lupus erythematosus, male infertility idiopathic or NOS, sperm autoimmunity, multiple sclerosis (all subtypes), sympathetic ophthalmia, pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease, Goodpasture's syndrome, pulmonary manifestation of polyarteritis nodosa, acute rheumatic fever, rheumatoid spondylitis, Still's disease, systemic sclerosis, Sjörgren's syndrome, Takayasu's disease/arteritis, autoimmune thrombocytopaenia, idiopathic thrombocytopaenia, autoimmune thyroid disease, hyperthyroidism, goitrous autoimmune

hypothyroidism (Hashimoto's disease), atrophic autoimmune hypothyroidism, primary myxoedema, phacogenic uveitis, primary vasculitis, vitiligo acute liver disease, chronic liver diseases, alcoholic cirrhosis, alcohol-induced liver injury, cholestasis, idiosyncratic liver disease, drug-induced hepatitis, non-alcoholic steatohepatitis, allergy and asthma, group B streptococci (GBS) infection, mental disorders; depression; schizophrenia, Th2 Type and Th1 Type mediated diseases, acute and chronic pain; pain, cancers, lung cancer, breast cancer, stomach cancer, bladder cancer, colon cancer, pancreatic cancer, ovarian cancer, prostate cancer, rectal cancer, hematopoietic malignancies, leukemia, lymphoma, abetalipoproteinemia, acrocyanosis, acute and chronic parasitic or infectious processes, acute leukemia, acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myeloid leukemia (AML), acute or chronic bacterial infection, acute pancreatitis, acute renal failure, adenocarcinomas, aerial ectopic beats, AIDS dementia complex, alcohol-induced hepatitis, allergic conjunctivitis, allergic contact dermatitis, allergic rhinitis, allograft rejection, alpha-l- antitrypsin deficiency, amyotrophic lateral sclerosis, anemia, angina pectoris, anterior horn cell degeneration, anti cd3 therapy, antiphospholipid syndrome, anti-receptor hypersensitivity reactions, aortic and peripheral aneuryisms, aortic dissection, arterial hypertension, arteriosclerosis, arteriovenous fistula, ataxia, atrial fibrillation, sustained atrial fibrillation, paroxysmal atrial fibrillation, atrial flutter, atrioventricular block, B cell lymphoma, bone graft rejection, bone marrow transplant (BMT) rejection, bundle branch block, Burkitt's lymphoma, burns, cardiac arrhythmias, cardiac stun syndrome, cardiac tumors, cardiomyopathy, cardiopulmonary bypass inflammation response, cartilage transplant rejection, cerebellar cortical degenerations, cerebellar disorders, chaotic or multifocal atrial tachycardia, chemotherapy associated disorders, chronic myelocytic leukemia (CML), chronic alcoholism, chronic inflammatory pathologies, chronic lymphocytic leukemia (CLL), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic salicylate intoxication, colorectal carcinoma, congestive heart failure, conjunctivitis, contact dermatitis, cor pulmonale, coronary artery disease, Creutzfeldt-Jakob disease, culture negative sepsis, cystic fibrosis, cytokine therapy associated disorders, dementia pugilistica, demyelinating diseases, dengue hemorrhagic fever, dermatitis, dermatologic conditions, diabetes, diabetes mellitus, diabetic ateriosclerotic disease, diffuse Lewy body disease, dilated congestive cardiomyopathy, disorders of the basal ganglia, Down's syndrome in middle age, drug-induced movement disorders induced by drugs which block CNS dopamine receptors, drug sensitivity, eczema, encephalomyelitis, endocarditis, endocrinopathy, epiglottitis, epstein-barr virus infection, erythromelalgia, extrapyramidal and cerebellar disorders, familial hematophagocytic lymphohistiocytosis, fetal thymus implant rejection, Friedreich's ataxia, functional peripheral arterial disorders, fungal sepsis, gas gangrene, gastric ulcer, graft

rejection of any organ or tissue, gram negative sepsis, gram positive sepsis, granulomas due to intracellular organisms, hairy cell leukemia, Hallerrorden-Spatz disease, hashimoto's thyroiditis, hay fever, heart transplant rejection, hemachromatosis, hemodialysis, hemolytic uremic syndrome/thrombolytic thrombocytopenic purpura, hemorrhage, hepatitis A, His bundle arryhthmias, HIV infection/HIV neuropathy, Hodgkin's disease, hyperkinetic movement disorders, hypersensitity reactions, hypersensitivity pneumonitis, hypertension, hypokinetic movement disorders, hypothalamic-pituitary-adrenal axis evaluation, idiopathic Addison's disease, idiopathic pulmonary fibrosis, antibody mediated cytotoxicity, asthenia, infantile spinal muscular atrophy, inflammation of the aorta, influenza a, ionizing radiation exposure, iridocyclitis/uveitis/optic neuritis, ischemia- reperfusion injury, ischemic stroke, juvenile rheumatoid arthritis, juvenile spinal muscular atrophy, Kaposi's sarcoma, kidney transplant rejection, legionella, leishmaniasis, leprosy, lesions of the corticospinal system, lipedema, liver transplant rejection, lymphederma, malaria, malignamt lymphoma, malignant histiocytosis, malignant melanoma, meningitis, meningococcemia, metabolic/idiopathic, migraine headache, mitochondrial multi.system disorder, mixed connective tissue disease, monoclonal gammopathy, multiple myeloma, multiple systems degenerations (Mencel Dejerine-Thomas Shy-Drager and Machado-Joseph), myasthenia gravis, mycobacterium avium intracellulare, mycobacterium tuberculosis, myelodyplastic syndrome, myocardial ischemic disorders, nasopharyngeal carcinoma, neonatal chronic lung disease, nephritis, nephrosis, neurodegenerative diseases, neurogenic I muscular atrophies , neutropenic fever, non-hodgkins lymphoma, occlusion of the abdominal aorta and its branches, occulsive arterial disorders, okt3 therapy, orchitis/epidydimitis, orchitis/vasectomy reversal procedures, organomegaly, osteoporosis, pancreas transplant rejection, pancreatic carcinoma, paraneoplastic syndrome/hypercalcemia of malignancy, parathyroid transplant rejection, pelvic inflammatory disease, perennial rhinitis, pericardial disease, peripheral atherlosclerotic disease, peripheral vascular disorders, peritonitis, pernicious anemia, pneumocystis carinii pneumonia, pneumonia, POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes syndrome), post perfusion syndrome, post pump syndrome, post-MI cardiotomy syndrome, preeclampsia, progressive supranucleo palsy, primary pulmonary hypertension, radiation therapy, Raynaud's phenomenon and disease, Raynoud's disease, Refsum's disease, regular narrow QRS tachycardia, renovascular hypertension, reperfusion injury, restrictive cardiomyopathy, sarcomas, scleroderma, senile chorea, senile dementia of Lewy body type, seronegative arthropathies, shock, sickle cell anemia, skin allograft rejection, skin changes syndrome, small bowel transplant rejection, solid tumors,

specific arrythmias, spinal ataxia, spinocerebellar degenerations, streptococcal myositis, structural lesions of the cerebellum, subacute sclerosing panencephalitis, syncope, syphilis of the cardiovascular system, systemic anaphalaxis, systemic inflammatory response syndrome, systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, T-cell or FAB ALL, telangiectasia, thromboangitis obliterans, thrombocytopenia, toxicity, transplants, trauma/hemorrhage, type III hypersensitivity reactions, type IV hypersensitivity, unstable angina, uremia, urosepsis, urticaria, valvular heart diseases, varicose veins, ,vasculitis, venous diseases, venous thrombosis, ventricular fibrillation, viral and fungal infections, vital encephalitis/aseptic meningitis, vital-associated hemaphagocytic syndrome, Wernicke-Korsakoff syndrome, Wilson's disease, xenograft rejection of any organ or tissue, acute coronary syndromes, acute idiopathic polyneuritis, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, acute ischemia, adult Still's disease, anaphylaxis, anti-phospholipid antibody syndrome, aplastic anemia, atopic eczema, atopic dermatitis, autoimmune dermatitis, autoimmune disorder associated with streptococcus infection, autoimmune enteropathy, autoimmune hearing loss, autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS), autoimmune myocarditis, autoimmune premature ovarian failure, blepharitis, bronchiectasis, bullous pemphigoid, cardiovascular disease, catastrophic antiphospholipid syndrome, celiac disease, cervical spondylosis, chronic ischemia, cicatricial pemphigoid, clinically isolated syndrome (cis) with risk for multiple sclerosis, childhood onset psychiatric disorder, dacryocystitis, dermatomyositis, diabetic retinopathy, disk herniation, disk prolaps, drug induced immune hemolytic anemia, endometriosis, endophthalmitis, episcleritis, erythema multiforme, erythema multiforme major, gestational pemphigoid, Guillain-Barré syndrome (GBS), hay fever, Hughes syndrome, idiopathic Parkinson's disease, idiopathic interstitial pneumonia, IgE-mediated allergy, immune hemolytic anemia, inclusion body myositis, infectious ocular inflammatory disease, inflammatory demyelinating disease, inflammatory heart disease, inflammatory kidney disease, IPF/UIP, iritis, keratitis, keratoconjunctivitis sicca, Kussmaul disease or Kussmaul-Meier disease, Landry's paralysis, Langerhan's cell histiocytosis, livedo reticularis, macular degeneration, microscopic polyangiitis, morbus bechterev, motor neuron disorders, mucous membrane pemphigoid, multiple organ failure, myelodysplastic syndrome, myocarditis, nerve root disorders, neuropathy, non-A non-B hepatitis, optic neuritis, osteolysis, ovarian cancer, pauciarticular JRA, peripheral artery occlusive disease (PAOD), peripheral vascular disease (PVD), peripheral artery, disease (PAD), phlebitis, polyarteritis nodosa (or periarteritis nodosa), polychondritis, polymyalgia rheumatica, poliosis, polyarticular JRA, polyendocrine deficiency syndrome, polymyositis, post-pump syndrome, primary Parkinsonism, prostatitis, pure red cell aplasia, primary adrenal insufficiency, recurrent neuromyelitis optica,

restenosis, rheumatic heart disease, sapho (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis), scleroderma, secondary amyloidosis, shock lung, scleritis, sciatica, secondary adrenal insufficiency, silicone associated connective tissue disease, sneddon-wilkinson dermatosis, spondilitis ankylosans, Stevens-Johnson syndrome (SJS), systemic inflammatory response syndrome, temporal arteritis, toxoplasmic retinitis, toxic epidermal necrolysis, transverse myelitis, TRAPS (tumor necrosis factor receptor, type 1 allergic reaction, type II diabetes, usual interstitial pneumonia (UIP), vernal conjunctivitis, viral retinitis, Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKH syndrome), wet macular degeneration, or wound healing.

61. The use according to claim 60, wherein said administering to the subject is parenteral, subcutaneous, intramuscular, intravenous, intrarticular, intrabronchial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginous, intracavitary, intracelial, intracerebellar, intracerebroventricular, intracolic, intracervical, intragastric, intrahepatic, intramyocardial, intraosteal, intrapelvic, intrapericardiac, intraperitoneal, intrapleural, intraprostatic, intrapulmonary, intrarectal, intrarenal, intraretinal, intraspinal, intrasynovial, intrathoracic, intrauterine, intravesical, bolus, vaginal, rectal, buccal, sublingual, intranasal, or transdermal.

62. A method for generating a binding protein capable of binding at least one target comprising the steps of

a) obtaining a first parent antibody or binding portion thereof,;

b) obtaining a second parent antibody or binding portion thereof;

c) constructing the polypeptide chain or chains according to claims 1, 3, 6, 24, or 91-94; and

d) expressing the polypeptide chain or chains such that a binding protein capable of binding at least one target is generated.

63. The method according to claim 62, wherein the VD1 and/or VD2 heavy chain variable domains comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44; and/or wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45.

64. The method according to claim 62, wherein said first parent antibody or binding portion thereof, and said second parent antibody or binding portion thereof, are a human antibody, a CDR grafted antibody, or a humanized antibody.

65-67. (Canceled)

68. The method according to claim 62, wherein the Fc region is a variant sequence Fc region.

69. The method according to claim 62, wherein the Fc region is from an IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE, or IgD.

70-73. (Canceled)

74. The method according to claim 62, wherein said first parent antibody or binding portion thereof, binds a first target with a different affinity than the affinity with which said second parent antibody or binding portion thereof, binds a second target.

75. The method according to claim 62, wherein said first parent antibody or binding portion thereof, binds a first target with a different potency than the potency with which said second parent antibody or binding portion thereof, binds a second target.

76. A method of determining the presence of at least one target or fragment thereof in a test sample by an immunoassay,

wherein the immunoassay comprises contacting the test sample with at least one binding protein and at least one detectable label,

wherein the at least one binding protein comprises the binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, or 91-94.

77. The method according to claim 76 further comprising:

(i) contacting the test sample with the at least one binding protein, wherein the binding protein binds to an epitope on the target or fragment thereof so as to form a first complex;

(ii) contacting the complex with the at least one detectable label, wherein the detectable label binds to the binding protein or an epitope on the target or fragment thereof that is not bound by the binding protein to form a second complex; and

(iii) detecting the presence of the target or fragment thereof in the test sample based on the signal generated by the detectable label in the second complex, wherein the presence of the target or fragment thereof is directly correlated with the signal generated by the detectable label.

78. The method according to claim 76 further comprising:

(i) contacting the test sample with the at least one binding protein, wherein the binding protein binds to an epitope on the target or fragment thereof so as to form a first complex;

(ii) contacting the complex with the at least one detectable label, wherein the detectable label competes with the target or fragment thereof for binding to the binding protein so as to form a second complex; and

(iii) detecting the presence of the target or fragment thereof in the test sample based on the signal generated by the detectable label in the second complex, wherein the presence of the target or fragment thereof is indirectly correlated with the signal generated by the detectable label.

79. The method according to claims 76-78, wherein the test sample is from a patient and the method further comprises diagnosing, prognosticating, or assessing the efficiency of therapeutic/prophylactic treatment of the patient, and

wherein if the method further comprises assessing the efficacy of therapeutic/prophylactic treatment of the patient, the method optionally further comprises modifying the therapeutic/prophylactic treatment of the patient as needed to improve efficacy.

80. The method according to claims 76-78, wherein the method is adapted for use in an automated system or a semi-automated system.

81. The method according to claims 76-78, wherein the method determines the presence of more than one target in the sample.

82. A method of determining the amount or concentration of an target or fragment thereof in a test sample by an immunoassay,

wherein the immunoassay (a) employs at least one binding protein and at least one detectable label and (b) comprises comparing a signal generated by the detectable label with a control or calibrator comprising the target or fragment thereof,

wherein the calibrator is optionally part of a series of calibrators in which each calibrator differs from the other calibrators in the series by the concentration of the target or fragment thereof,

and wherein the at least one binding protein comprises the binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, or 91-94.

83. The method according to claim 82 further comprising:

(i) contacting the test sample with the at least one binding protein, wherein the binding protein binds to an epitope on the target or fragment thereof so as to form a first complex;

(ii) contacting the complex with the at least one detectable label, wherein the detectable label binds to an epitope on the target or fragment thereof that is not bound by the binding protein to form a second complex; and

(iii) determining the amount or concentration of the target or fragment thereof in the test sample based on the signal generated by the detectable label in the second complex, wherein the amount or concentration of the target or fragment thereof is directly proportional to the signal generated by the detectable label.

84. The method according to claim 82 further comprising:

(i) contacting the test sample with the at least one binding protein, wherein the binding protein binds to an epitope on the target or fragment thereof so as to form a first complex;

(ii) contacting the complex with the at least one detectable label, wherein the detectable label competes with the target or fragment thereof for binding to the binding protein so as to form a second complex; and

(iii) determining the amount or concentration of the target or fragment thereof in the test sample based on the signal generated by the detectable label in the second complex, wherein the presence of the target or fragment thereof is indirectly proportional to the signal generated by the detectable label.

85. The method according to claims 82-84, wherein the test sample is from a patient and the method further comprises diagnosing, prognosticating, or assessing the efficiency of therapeutic/prophylactic treatment of the patient, and

wherein if the method further comprises assessing the efficacy of therapeutic/prophylactic treatment of the patient, the method optionally further comprises modifying the therapeutic/prophylactic treatment of the patient as needed to improve efficacy.

86. The method according to claims 82-84, wherein the method is adapted for use in an automated system or a semi-automated system.

87. The method according to claims 82-84, wherein the method determines the amount or concentration of more than one target in the sample.

88. A kit for assaying a test sample for the presence, amount, or concentration of an target or fragment thereof,

said kit comprising (a) instructions for assaying the test sample for the target or fragment thereof and (b) at least one binding protein comprising the binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, or 91-94.

89. The binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, wherein the VD1 and VD2 heavy chain variable domains, if present, comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, respectively, and wherein the VD1 and VD2 light chain variable domains, if present, comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

90. The binding protein according to claim 1, 3, 6, or 24, wherein the VD1 and/or VD2 heavy chain variable domains, if present, comprise SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, respectively, and/or wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains, if present, comprise from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

91. A binding protein capable of binding at least one target comprising a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first heavy chain variable domain;

VD2 is a second heavy chain variable domain;

C is a heavy chain constant domain;

X1 is a linker with the proviso that it is not CH1;

X2 is an Fc region;

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

further wherein the binding protein binds:

(a) IL-1β and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 8.50×10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 2.80×10^{-9} M, as measured by surface plasmon resonance; and/or

(b) IL-17 and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 1.00×10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 1.20×10^{-8} M.

92. A binding protein capable of binding at least one target comprising a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first light chain variable domain;

VD2 is a second light chain variable domain;

C is a light chain constant domain;

X1 is a linker with the proviso that it is not CH1;

X2 does not comprise an Fc region;

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

further wherein the binding protein binds:

(a) IL-1β and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 8.50 x 10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 2.80 x 10^{-9} M, as measured by surface plasmon resonance; and/or

(b) IL-17 and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 1.00 x 10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 1.20 x 10^{-8} M.

93. A binding protein capable of binding at least one target comprising first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first heavy chain variable domain;

VD2 is a second heavy chain variable domain;

C is a heavy chain constant domain;

X1 is a first linker with the proviso that it is not CH1;

X2 is an Fc region;n is 0 or 1; and

wherein said second polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first light chain variable domain;

VD2 is a second light chain variable domain;

C is a light chain constant domain;

X1 is a second linker with the proviso that it is not CH1;

X2 does not comprise an Fc region; and

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

further wherein the binding protein binds:

(a) IL-1β and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 8.50 x 10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 2.80 x 10^{-9} M, as measured by surface plasmon resonance; and/or

(b) IL-17 and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 1.00 x 10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 1.20 x 10^{-8} M.

94. A binding protein capable of binding at least one target comprising four polypeptide chains, wherein two polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first heavy chain variable domain;

VD2 is a second heavy chain variable domain;

C is a heavy chain constant domain;

X1 is a first linker with the proviso that it is not CH1;

X2 is an Fc region;n is 0 or 1: and

wherein two polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein

VD1 is a first light chain variable domain;

VD2 is a second light chain variable domain;

C is a light chain constant domain;

X1 is a second linker with the proviso that it is not CH1;

X2 does not comprise an Fc region;

n is 0 or 1; and

wherein the binding protein binds IL-1β and IL-17; and

further wherein the binding protein binds:

(a) IL-1β and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 8.50 x 10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 2.80 x 10^{-9} M, as measured by surface plasmon resonance; and/or

(b) IL-17 and has an off rate constant (K_{off}) of at most about 1.00 x 10^{-4} s^{-1}, and/or has a dissociation constant (K_D) of at most 1.20 x 10^{-8} M.

95. A binding protein according to claim 1 or 91, wherein the heavy chain variable domain binding IL-1β comprises three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, or 38, and/or wherein the heavy chain variable domain binding IL-17 comprises three CDRs from SEQ ID NO: 40, 42, or 44.

96. A binding protein according to claim 3 or 92, wherein the light chain variable domain binding IL-1β comprises three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, or 39, and/or wherein the light chain variable domain binding IL-17 comprises three CDRs from SEQ ID NO: 41, 43, or 45.

97. A binding protein according to claim 6, 24, 93, or 94, wherein the heavy chain variable domain binding IL-1β comprises three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, or 38, and/or the light chain variable domain binding IL-1β comprises three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, or 39; and/or wherein the heavy chain variable domain binding IL-17 comprises three CDRs from SEQ ID NO: 40, 42, or 44, and/or the light chain variable domain binding IL-17 comprises three CDRs from SEQ ID NO: 41, 43, or 45.

98. The binding protein according to claim 91-94, wherein the VD1 and/or VD2 heavy chain variable domains, if present, comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, and/or wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains, if present, comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

99. The binding protein according to claim 91-94, wherein the VD1 and VD2 heavy chain variable domains, if present, comprise three CDRs from SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, and wherein the VD1 and VD2 light chain variable domains, if present, comprise three CDRs from SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

100. The binding protein according to claim 91-94, wherein the VD1 and/or VD2 heavy chain variable domains, if present, comprise SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, and/or wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains, if present, comprise SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

101. The binding protein according to claim 1, 3, 6, 24, or 91-94, wherein the VD1 and VD2 heavy chain variable domains, if present, comprise SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44, and wherein the VD1 and/or VD2 light chain variable domains, if present, comprise SEQ ID NO: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, or 45, respectively.

102. The binding protein according to claim 1, 6, 24, 91, 93 or 94, wherein (X1)n between the first and second light chain variable domain is not CL.

AMENDED SHEET (ARTICLE 19)

103. The method according to claim 62, wherein (X1)n between the first and second light chain variable domain is not CL.

104. The binding protein according to claim 1, 3, 6, 24, or 91-94, wherein (X1)n is SEQ ID NO: 12, 13, 21, or 22.

105. The method according to claim 62, wherein (X1)n is SEQ ID NO: 12, 13, 21, or 22.

106. The binding protein according to claim 1, 3, 6, 24, or 91-94, wherein the binding protein comprises: DVD1262 (comprising SEQ ID NOs: 50 and 51); DVD1263 (comprising SEQ ID NOs: 52 and 53); DVD1264 (comprising SEQ ID NOs: 54 and 55); DVD1265 (comprising SEQ ID NOs: 56 and 57); DVD1266 (comprising SEQ ID NOs: 58 and 59); DVD1267 (comprising SEQ ID NOs: 60 and 61); DVD1268 (comprising SEQ ID NOs: 62 and 63); DVD1269 (comprising SEQ ID NOs: 64 and 65); DVD1270 (comprising SEQ ID NOs: 66 and 67); DVD1271 (comprising SEQ ID NOs: 68 and 69); DVD1272 (comprising SEQ ID NOs: 70 and 71); DVD1273 (comprising SEQ ID NOs: 72 and 73); DVD1274 (comprising SEQ ID NOs: 74 and 75); DVD1275 (comprising SEQ ID NOs: 76 and 77); DVD1276 (comprising SEQ ID NOs: 78 and 79); DVD1277 (comprising SEQ ID NOs: 80 and 81); DVD1278 (comprising SEQ ID NOs: 82 and 83); DVD1279 (comprising SEQ ID NOs: 84 and 85); DVD1280 (comprising SEQ ID NOs: 86 and 87); DVD1281 (comprising SEQ ID NOs: 88 and 89); DVD1282 (comprising SEQ ID NOs: 90 and 91); DVD1283 (comprising SEQ ID NOs: 92 and 93); DVD1284 (comprising SEQ ID NOs: 94 and 95); DVD1285 (comprising SEQ ID NOs: 96 and 97); DVD1286 (comprising SEQ ID NOs: 98 and 99); DVD1287 (comprising SEQ ID NOs: 100 and 101); DVD1288 (comprising SEQ ID NOs: 102 and 103); DVD1289 (comprising SEQ ID NOs: 104 and 105); DVD1290 (comprising SEQ ID NOs: 106 and 107); DVD1291 (comprising SEQ ID NOs: 108 and 109); DVD1589 (comprising SEQ ID NOs: 110 and 111); DVD1590 (comprising SEQ ID NOs: 112 and 113); DVD1591 (comprising SEQ ID NOs: 114 and 115); DVD1592 (comprising SEQ ID NOs: 116 and 117); DVD1593 (comprising SEQ ID NOs: 118 and 119); DVD1594 (comprising SEQ ID NOs: 120 and 121); DVD1595 (comprising SEQ ID NOs: 122 and 123); DVD1596 (comprising SEQ ID NOs: 124 and 125); DVD1597 (comprising SEQ ID NOs: 126 and 127); DVD1598 (comprising SEQ ID NOs: 128 and 129); DVD1599 (comprising SEQ ID NOs: 130 and 131); DVD1600 (comprising SEQ ID NOs: 132 and 133); DVD1601 (comprising SEQ ID NOs: 134 and 135); DVD1602 (comprising SEQ ID NOs: 136 and 137); DVD1603 (comprising SEQ ID NOs: 138 and 139); DVD1604 (comprising SEQ ID NOs: 140 and 141); DVD1605 (comprising SEQ ID NOs: 142 and 143); DVD1606 (comprising SEQ ID NOs: 144 and 145); DVD1607 (comprising SEQ ID NOs: 146 and 147); DVD1608

(comprising SEQ ID NOs: 148 and 149); DVD1609 (comprising SEQ ID NOs: 150 and 151); DVD1610 (comprising SEQ ID NOs: 152 and 153); DVD1611 (comprising SEQ ID NOs: 154 and 155); DVD1612 (comprising SEQ ID NOs: 156 and 157); DVD1613 (comprising SEQ ID NOs: 158 and 159); DVD1614 (comprising SEQ ID NOs: 160 and 161); DVD1615 (comprising SEQ ID NOs: 162 and 163); DVD1616 (comprising SEQ ID NOs: 164 and 165); DVD1617 (comprising SEQ ID NOs: 166 and 167); DVD1618 (comprising SEQ ID NOs: 168 and 169); DVD1619 (comprising SEQ ID NOs: 170 and 171); DVD1620 (comprising SEQ ID NOs: 172 and 173); DVD1621 (comprising SEQ ID NOs: 174 and 175); DVD1622 (comprising SEQ ID NOs: 176 and 177); DVD1623 (comprising SEQ ID NOs: 178 and 179); DVD1624 (comprising SEQ ID NOs: 180 and 181); DVD1625 (comprising SEQ ID NOs: 182 and 183); DVD1626 (comprising SEQ ID NOs: 184 and 185); DVD1627 (comprising SEQ ID NOs: 186 and 187); DVD1628 (comprising SEQ ID NOs: 188 and 189); DVD1629 (comprising SEQ ID NOs: 190 and 191); DVD1630 (comprising SEQ ID NOs: 192 and 193); DVD1631 (comprising SEQ ID NOs: 194 and 195); DVD1632 (comprising SEQ ID NOs: 196 and 197); DVD1633 (comprising SEQ ID NOs: 198 and 199); DVD1634 (comprising SEQ ID NOs: 200 and 201); DVD1635 (comprising SEQ ID NOs: 202 and 203); DVD1636 (comprising SEQ ID NOs: 204 and 205); DVD1637 (comprising SEQ ID NOs: 206 and 207); DVD1638 (comprising SEQ ID NOs: 208 and 209); DVD1639 (comprising SEQ ID NOs: 210 and 211); DVD1640 (comprising SEQ ID NOs: 212 and 213); DVD1641 (comprising SEQ ID NOs: 214 and 215); DVD1642 (comprising SEQ ID NOs: 216 and 217); DVD1643 (comprising SEQ ID NOs: 218 and 219); DVD1644 (comprising SEQ ID NOs: 220 and 221); DVD1645 (comprising SEQ ID NOs: 222 and 223); DVD1646 (comprising SEQ ID NOs: 224 and 225); DVD1647 (comprising SEQ ID NOs: 226 and 227); DVD1648 (comprising SEQ ID NOs: 228 and 229); DVD1649 (comprising SEQ ID NOs: 230 and 231); DVD1650 (comprising SEQ ID NOs: 232 and 233); DVD1651 (comprising SEQ ID NOs: 234 and 235); DVD1652 (comprising SEQ ID NOs: 236 and 237); DVD1653 (comprising SEQ ID NOs: 238 and 239); DVD1654 (comprising SEQ ID NOs: 240 and 241); DVD1655 (comprising SEQ ID NOs: 242 and 243); DVD1656 (comprising SEQ ID NOs: 244 and 245); DVD1657 (comprising SEQ ID NOs: 246 and 247); DVD1658 (comprising SEQ ID NOs: 248 and 249); DVD1659 (comprising SEQ ID NOs: 250 and 251); DVD1660 (comprising SEQ ID NOs: 252 and 253); DVD1661 (comprising SEQ ID NOs: 254 and 255); DVD1662 (comprising SEQ ID NOs: 256 and 257); DVD1663 (comprising SEQ ID NOs: 258 and 259); DVD1664 (comprising SEQ ID NOs: 260 and 261); DVD1665 (comprising SEQ ID NOs: 262 and 263); DVD1666 (comprising SEQ ID NOs: 264 and 265); DVD1667 (comprising SEQ ID NOs: 266 and 267); DVD1668 (comprising SEQ ID NOs: 268 and 269); DVD1669 (comprising

SEQ ID NOs: 270 and 271); DVD1670 (comprising SEQ ID NOs: 272 and 273); DVD1671 (comprising SEQ ID NOs: 274 and 275); DVD1672 (comprising SEQ ID NOs: 276 and 277); DVD1673 (comprising SEQ ID NOs: 278 and 279); DVD1674 (comprising SEQ ID NOs: 280 and 281); DVD1675 (comprising SEQ ID NOs: 282 and 283); DVD1676 (comprising SEQ ID NOs: 284 and 285); DVD1677 (comprising SEQ ID NOs: 286 and 287); or DVD1678 (comprising SEQ ID NOs: 288 and 289).

107. The binding protein according to claim 1, 3, 6, 24, or 91-94, wherein the binding protein neutralizes IL-1β with an EC50 of at most 27.12 nM, as measured with an IL-1β neutralization assay.

108. The binding protein according to claim 1, 3, 6, 24, or 91-94, wherein the binding protein neutralizes IL-17 with an EC50 of at most 2.613 nM, as measured with an IL-17 neutralization assay.

TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL

REIVINDICACIONES:

1. Una proteína de unión que une un par de antígenos, CARACTERIZADA PORQUE comprende una cadena de polipéptidos, en donde dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc;

(X1)n es (X1)0 o (X1)1; y

(X2)n es (X2)0 o (C2)1;

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17.

2. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE VD1 y VD2 comprenden en forma independiente las SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 ó 44.

3. Una proteína de unión que une un par de antígenos que comprende una cadena de polipéptidos, CARACTERIZADA PORQUE dicha cadena de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde;

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana ;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana ;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

(X1)n es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

(X1)n es (X1)0 o (X1)1; y

(X2)n es (X2)0 o (X2)1;

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17.

4. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADA PORQUE los dominios variables de la cadena liviana VD1 y VD2 comprenden en forma independiente las SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

5. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1 ó 3, CARACTERIZADA PORQUE n es 0.

6. Una proteína de unión que une un par de antígenos que comprende una primera y segunda cadena de polipéptidos, CARACTERIZADA PORQUE,

dicha primera cadena de polipéptidos comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada ;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada ;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; y

en donde dicha segunda cadena de polipéptidos comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana ;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana ;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc

en donde n es 0 ó 1;

y

(X1)n es (X1)0 o (X1)1 y (X2)n es (X2)0 o (X2)n,

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17.

7. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE los dominios variables de la cadena pesada VD1 y VD2 comprenden en forma independiente las SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44 y en donde los dominios variables VD1 y VD2 de la cadena liviana en forma independiente comprenden las SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

8. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, CARACTERIZADA PORQUE X1 es cualquiera de las SEQ ID N°: 1-26.

9. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE la proteína de unión comprende dos primeras cadenas de polipéptidos y dos segundas cadenas de polipéptidos.

10. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, CARACTERIZADA PORQUE la región Fc es una región Fc de secuencia variante.

11. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3 ó 6, CARACTERIZADA PORQUE la región Fc es una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE o IgD.

12. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho VD1 de la primera cadena de polipéptidos y dicho VD1 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen del mismo primer y segundo anticuerpo parental, respectivamente, o porción de unión al antígeno del mismo.

13. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho VD1 de la primera cadena de polipéptidos y dicho VD1 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen de un primer y segundo anticuerpo parental distinto, respectivamente, o una porción de unión

al antígeno de los mismos.

14. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho VD2 de la primera cadena de polipéptidos y dicho VD2 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen del mismo primer y segundo anticuerpo parental, respectivamente, o porción de unión al antígeno del mismo.

15. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicho VD2 de la primera cadena de polipéptidos y dicho VD2 de la segunda cadena de polipéptidos se obtienen de un primer y segundo anticuerpo parental distinto, respectivamente, o de una porción de unión al antígeno de los mismos.

16. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, CARACTERIZADA PORQUE dicho primer y dicho segundo anticuerpos parentales se unen a diferentes epitopes sobre dicho antígeno.

17. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, CARACTERIZADA PORQUE dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una potencia diferente de la potencia con que dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

18. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, CARACTERIZADA PORQUE dicho primer anticuerpo parental o porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una afinidad diferente de la afinidad con que dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

19. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 12-15, CARACTERIZADA PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o porción de unión al antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión al antígeno del mismo, son un anticuerpo humano, un anticuerpo con injerto de CDR o un anticuerpo humanizado.

20. La proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, CARACTERIZADA PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o porción de unión al antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo parental, o porción de unión al antígeno del mismo, son un fragmento Fab; un fragmento F(ab')2; un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo; un fragmento dAb; una región determinante de complementariedad (CDR) aislada; un anticuerpo de una sola cadena; o un *diabody*.

21. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 6, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión posee al menos una propiedad deseada exhibida por dicho primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, o dicho segundo anticuerpo parental o una porción de unión al antígeno del mismo.

22. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE dicha propiedad deseada abarca uno o más parámetros de los anticuerpos.

23. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 21, CARACTERIZADA PORQUE dichos parámetros de anticuerpo son especificidad del antígeno, afinidad por el antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento del epitope, estabilidad, solubilidad, eficacia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada con tejidos o unión al antígenortóloga.

24. Una proteína de unión capaz de unir dos antígenos, CARACTERIZADA PORQUE comprende cuatro cadenas de polipéptidos, en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada ;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada ;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc, en donde dicha (X2)n está presente o ausente; y

en donde las dos cadenas de polipéptidos comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana ;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana ;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

(X1)n es (X1)0 o (X1)1 y (X2)n es (x2)0 o (X2)1;

en donde los dominios variables VD1 y VD2 de la cadena pesada VD1 y VD2 comprenden en forma independiente las SEQ ID N°:, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44, y en donde los dominios VD1 y VD2 de la cadena liviana comprenden en forma independiente SEQ ID N°:. 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

25. Una proteína de unión capaz de unirse a dos antígenos CARACTERIZADA PORQUE comprende cuatro cadenas de polipéptidos, en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio de la cadena variable pesada;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada ;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc; y

(X1)n es (X1)0 o (X1)1;

(X2)n es (X2)0 o (X2)1; y

en donde dos cadenas de polipéptidos comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana ;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana ;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

X1)n es (X1)0 o (X1)1;

(X2)n es (X2)0 o (X2)n; y

en donde al menos uno de los dominios variables de la cadena pesada VD1 y VD2 comprende la SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 ó 44; y en donde al menos uno de los dominios variables de la cadena liviana VD1 y VD2 comprende la SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 ó 45.

26. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24 ó 25, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión tiene una constante de asociación (K_{on}) con dichos uno más blancos de al menos aproximadamente $10^2M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; al menos $10^3M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; al menos $10^4M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; al menos $10^5M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente; o al menos $10^6M^{-1}s^{-1}$ aproximadamente, medida por resonancia de plasmón superficial.

27. La proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, 24 ó 25, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_{off}) de dichos uno más blancos de: a lo sumo $10^{-3}s^{-1}$ aproximadamente; a lo sumo $10^{-4}s^{-1}$ aproximadamente; a lo sumo $10^{-5}s^{-1}$

aproximadamente; o a lo sumo 10,6s^{-1} aproximadamente, medida por resonancia de plasmón superficial.

28. La proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, 24 ó 25, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión tiene una constante de disociación (K_D) de dichos uno más blancos de: a lo sumo 10^- M aproximadamente; a lo sumo 10^{-7} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-8} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-9} M aproximadamente; a lo sumo 10-^{10} M aproximadamente; a lo sumo 10^{-11} M aproximadamente; y a lo sumo 10^{-12} M.

29. Un conjugado de una proteína de unión, CARACTERIZADO PORQUE comprende una proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6, 24 ó 25, donde dicho conjugado de proteína de unión comprende además una molécula de inmunoadhesión, un agente para obtener imágenes, un agente terapéutico y un agente citotóxico.

30. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE dicho agente para obtener imágenes es una marca radioactiva, una enzima, una marca fluorescente, una marca luminiscente, una marca bioluminiscente, una marca magnética o biotina.

31. El conjugado de proteína de unión de la reivindicación 30, CARACTERIZADO PORQUE dicha radiomarca es 3H, 14C, 35S, 90Y, 99Tc, 111In, 125I, 131I, 177Lu, 166Ho y 153Sm.

32. El conjugado de proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 29, CARACTERIZADO PORQUE dicho agente terapéutico citotóxico es un anti-metabolito, un agente alquilante, un antibiótico, un factor de crecimiento, una citoquina, un agente anti-angiogénico, un agente anti-mitótico, una antraciclina, una toxina y un agente apoptótico.

33. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 1, 3, 6, 24 ó 25, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión es una proteína de unión cristalizada.

34. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADA PORQUE dicho cristal es un cristal farmacéutico de liberación controlada sin vehículo.

35. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión tiene una mayor vida media *in vivo* que la contraparte soluble de dicha proteína de unión.

36. La proteína de unión de acuerdo con la reivindicación 33, CARACTERIZADA PORQUE dicha proteína de unión retiene su actividad biológica.

37. Un ácido nucleico aislado, CARACTERIZADO PORQUE codifica una secuencia de aminoácidos de la proteína de unión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 6, 24 ó 25.

38. Un vector, CARACTERIZADO PORQUE que comprende un ácido nucleico aislado de acuerdo con la reivindicación 37.

39. El vector de acuerdo con la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE dicho vector es ADNpc, pTT, pTT3, pEFBOS, pBV, pJV, pcDNA3.1 TOPO, pEF6 TOPO o pBJ.

40. Una célula huésped, CARACTERIZADA PORQUE comprende un vector de acuerdo con la reivindicación 38.

41. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 40, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula procariota.

42. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 41, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es *E. coli*.

43. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 40, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula eucariota.

44. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 43, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula eucariota es una célula protista, una célula animal, una célula vegetal o una célula fúngica.

45. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 44, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula animal es una célula de mamífero, una célula de aves o una célula de insecto.

46. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula CHO.

47. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es COS.

48. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 44, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula de levadura.

49. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 48, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula de levadura es *Saccharomyces cerevisiae*.

50. La célula huésped de acuerdo con la reivindicación 45, CARACTERIZADA PORQUE dicha célula huésped es una célula de insecto Sf9.

51. Un método para producir una proteína de unión, CARACTERIZADO PORQUE comprende cultivar una célula huésped descrita en cualquiera de las reivindicaciones 40-50 en un medio de cultivo bajo condiciones suficientes como para producir la proteína de unión

52. El método de acuerdo con la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el 50%-75% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el 75%-90% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el 90%-95% de la proteína de unión producida es una proteína de unión tetravalente específica dual.

55. Una proteína, CARACTERIZADA PORQUE fue producida de acuerdo con el método de la reivindicación 51.

56. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA PORQUE comprende la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 y 55, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

57. La composición farmacéutica de la reivindicación 56, CARACTERIZADA PORQUE además comprende al menos un agente terapéutico adicional.

58. La composición farmacéutica de la reivindicación 57, CARACTERIZADA PORQUE dicho agente terapéutico adicional es un agente terapéutico, un agente para determinar imágenes, un agente citotóxico, inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de quinasa; bloqueantes de moléculas de co-estimulación; bloqueantes de moléculas de adhesión; un anticuerpo anti-citoquina o un fragmento funcional del mismo; metotrexato; ciclosporina; rapamicina; FK506; una marca o informante detectable; un antagonista de TNF; un antirreumático; un relajante muscular, un narcótico, una droga anti-inflamatoria no esteroide (NSAID), un analgésico, un anestésico, un sedante, un anestésico local, un bloqueante neuromuscular, un antimicrobiano, un antipsoriático, un corticosteriode, un esteroide anabólico, una eritropoyetina, una inmunización, una inmunoglobulina, un inmunosupresor, una hormona del crecimiento, una droga de reemplazo hormonal, un radiofármaco, un antidepresivo, un antipsicótico, un estimulante, una medicación para el asma, un beta agonista, un esteroide inhalado, un esteroide oral, una epinefrina o un análogo, una citoquina o un antagonista de citoquina.

59. Un método de tratamiento de un sujeto por una enfermedad o un trastorno, CARACTERIZADO PORQUE comprende la administración al sujeto de la proteína de unión de cualquiera de las reivindicaciones 1-36 y 55, de modo tal que se logra dicho tratamiento.

60. El método de la reivindicación 59, CARACTERIZADO PORQUE dicho trastorno es artritis reumatoide, osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriática, artritis reactiva, espondiloartropatía,

lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad de intestino inflamatoria, diabetes mellitus dependiente de insulina, tiroiditis, asma, enfermedades alérgicas, psoriasis, dermatitis, esclerodermia, enfermedad de injerto versus huésped, rechazo de transplante de órganos, enfermedad inmune aguda o crónica asociada con el transplante de órganos, sarcoidosis, ateroesclerosis, coagulación intravascular diseminada, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Grave, síndrome nefrótico, síndrome de fatiga crónica, granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schoenlein, vasculitis microscópica de los riñones, hepatitis crónica activa, uveítis, shock séptico, síndrome de shock tóxico, síndrome de sepsis, caquexia, enfermedades infecciosas, enfermedades parasitarias, mielitis transversa aguda, corea de Huntington, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, accidente cerebrovascular, cirrosis biliar primaria, anemia hemolítica, formas malignas, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, enfermedad de Addison, esporádica, deficiencia poliglandular tipo I y deficiencia poliglandular tipo II, síndrome de Schmidt, síndrome de dificultad respiratoria de adultos (agudo), alopecia, alopecia areata, artropatía seronegativa, artropatía, enfermedad de Reiter, artropatía psoriática, artropatía colítica ulcerosa, sinovitis enteropática, artropatía asociada con clamidia, yersinia y salmonella, espondiloartropatía, enfermedad ateromatosa/arterioesclerosis, alergia atópica, enfermedad bullosa autoinmune, pénfigo vulgar, pénfigo foliácea, penfigoide, enfermedad por IgA lineal, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica Coombs positiva, anemia perniciosa adquirida, anemia perniciosa juvenil, encefalitis miálgica/enfermedad *Royal Free*, candidiasis mucocutánea crónica, arteritis de células gigantes, hepatitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune criptogénica, síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, hepatitis B, hepatitis C, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), cardiomiopatía dilatada,

esterilidad femenina, insuficiencia ovárica, insuficiencia ovárica prematura, enfermedad pulmonar fibrótica, alveolitis fibrosante criptogénica, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, pneumonitis intersticial, enfermedad pulmonar intersticial asociada con enfermedades del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con enfermedades del tejido conectivo mixtas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con esclerosis sistémicas, enfermedad pulmonar intersticial asociada con artritis reumatoide, enfermedad pulmonar asociada con lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada con dermatomiositis/polimiositis, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad de Sjögren, enfermedad pulmonar asociada con espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedad pulmonar asociada con hemosiderosis, enfermedad pulmonar intersticial inducida por drogas, fibrosis, fibrosis por radiación, bronquiolitis obliterans, neumonía eosinofílica crónica, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrante, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, artritis gotosa, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (hepatitis autoinmune o lupoide clásica), hepatitis autoinmune tipo-2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), hipoglucemia autoinmune, resistencia a insulina tipo B con acantosis nigricans, hipoparatiroidismo, enfermedad inmune aguda asociada con el transplante de órganos, enfermedad inmune crónica asociada con el transplante de órganos, osteoartrosis, colangitis esclerosante primaria, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, leucopenia idiopática, neutropenia autoinmune, enfermedad renal NºS, glomerulonefritis, vasculitis microscópica de los riñones, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso discoide, esterilidad masculina idiopática o NºS, autoinmunidad al esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), oftalmia simpática, hipertensión pulmonar secundaria a una enfermedad del tejido conectivo, síndrome de Goodpasture, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, fiebre reumática aguda, espondilitis reumatoide, enfermedad de Still,

esclerosis sistémica, síndrome de Sjögren, enfermedad/arteritis de Takayasu, trombocitopenia autoinmune, trombocitopenia idiopática, enfermedad tiroide autoinmune, hipertiroidismo, hipotiroidismo autoinmune bocioso (enfermedad de Hashimoto), hipotiroidismo autoinmune atrófico, mixedema primaria, uveítis facogénica, vasculitis primaria, vitiligo, enfermedad hepática aguda, enfermedad hepática crónica, cirrosis alcohólica, daño hepático inducido por alcohol, colestasis, enfermedad hepática idiosincrática, hepatitis inducida por drogas, esteatohepatitis no alcohólica, alergia y asma, infección por estreptococos grupo B (GBS), trastornos mentales (por ejemplo, depresión y esquizofrenia), enfermedades mediadas por tipo Th2 y tipo Th1, dolor agudo y crónico (diferentes formas de dolor), y distintos tipos de cáncer tales como cáncer de pulmón, mama, estómago, vejiga, colon, páncreas, ovario, próstata y rectal y formas malignas hematopoyéticas (leucemia y linfoma), abetalipoproteinemia, acrocianosis, aguda y procesos parasitarios o infecciosos crónicos, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), infección bacteriana aguda o crónica, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, complejo de demencia del SIDA, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, rechazo a aloinjertos, déficit de alfa-1-antitripsina, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina pectoris, degeneración de células del asta anterior, terapia anti cd3, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, ataxia, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), taquicardia auricular, bloqueo aurículoventricular, linfoma de células B, rechazo de injerto óseo, rechazo de transplante de médula ósea (BMT), bloqueo de ramas de haz de His, linfoma de Burkitt, acidez estomacal, arritmias cardíacas, síndrome de *atontamiento* cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía,

respuesta de inflamación a una derivación [*bypass*] cardiopulmonar, rechazo al transplante de cartílago, degeneraciones de la corteza del cerebelo, trastornos del cerebelo, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados con una quimioterapia, leucemia mielocítica crónica (CML), alcoholismo crónico, patologías inflamatorias crónicas, leucemia linfocítica crónica (CLL), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), intoxicación crónica por salicilato, carcinoma colorrectal, insuficiencia cardíaca congestiva, conjuntivitis, dermatitis por contacto, cor pulmonale, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados con una terapia con citoquinas, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, condiciones dermatológicas, diabetes, diabetes mellitus, enfermedad ateriosclerótica diabética, enfermedad de cuerpos difusos de Lewy, cardiomiopatía congestiva dilatada, trastornos del ganglio basal, síndrome de Down en la edad madura, trastornos del movimiento inducidos por drogas que bloquean los receptores de dopamina del CNS, sensibilidad a drogas, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, epiglotitis, infección por el virus Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y del cerebelo, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo al implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos funcionales de las arterias periféricas, sepsis fúngicas, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, rechazo a injertos de cualquier órgano tejido, sepsis Gram-negativa, sepsis Gram-positiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerrorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo al transplante de corazón, hemacromatosis, hemodiálisis, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, hepatitis A, arritmias del haz de His, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, trastornos de movimientos hiperquinéticos, reacciones de

hipersensibilidad, pneumonitis por hipersensibilidad, hipertensión, trastornos de movimientos hipoquinéticos, evaluación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, toxicidad mediada por anticuerpos, astenia, atrofia muscular espinal infantil, inflamación de la aorta, influenza a, exposición a radiación ionizante, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesiones por reperfusión isquémica, accidente cerebrovascular isquémico, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, rechazo al transplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, lipedema, rechazo al transplante de hígado, linfedema, malaria, linfoma maligno, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, metabólica/idiopática, migraña cefalea, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad del tejido conectivo mixto, gammopatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de múltiples sistemas (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), miastenia grave, *Mycobacterium avium intracellulare*, *Mycobacterium tuberculosis*, síndrome mielodiplásico, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar neonatal crónica, nefritis, nefrosis, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, linfoma no Hodgkins, oclusión de la aorta abdominal y ramas de la misma, trastornos arteriales oclusivos, terapia okt3, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoporosis, rechazo al transplante de páncreas, carcinoma pancreático, síndrome paraneoplásico/hipercalcemia maligna, rechazo al transplante de paratiroides, enfermedad inflamatoria pélvica, rinitis perenne, enfermedad del pericardio, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, neumonía neumocistitis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammopatía monoclonal y

síndrome de cambios de piel), síndrome de post-perfusión, síndrome postbomba, síndrome de cardiotomía post-MI, preeclampsia, parálisis supranuclear progresiva, hipertensión pulmonar primaria, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsums, taquicardia por QRS estrecho regular, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, sarcomas, escleroderma, corea senil, demencia senil de tipo cuerpo de Lewy, artropatías seronegativas, shock, anemia de células falsiformes, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios de piel, rechazo al transplante de intestino delgado, tumores sólidos, arritmias específicas, ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, miositis estreptococcica, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de comienzo sistémico, células T o FAB ALL, telangiectasia, tromboangitis obliterans, trombocitopenia, toxicidad, transplantes, traumatismo/hemorragia, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, enfermedades de las válvulas cardíacas, venas varicosas, vasculitis, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, síndrome Wernicke-Korsakoff, síndrome Wilson, rechazo a xenoinjertos de cualquier órgano tejido, síndromes coronarios agudos, polineuritis idiopática aguda, polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda, isquemia aguda, enfermedad de Still del adulto, anafilaxis, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, arteriosclerosis, eczema atópico, dermatitis atópica, dermatitis autoinmune, trastorno autoinmune asociado con una infección por estreptococo, enteropatía autoinmune, síndrome de pérdida de la audición autoinmune, síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS),

miocarditis autoinmune, falla ovárica prematura autoinmune, blefaritis, bronquiectasias, penfigoide bulloso, enfermedad cardiovascular, síndrome antifosfolípido catastrófico, enfermedad celíaca, espondilosis cervical, isquemia crónica, penfigoide cicatrizal, síndrome clínicamente aislado (CIS) con riesgo de esclerosis múltiple, trastorno psiquiátrico en la niñez, dacriocistitis, dermatomiositis, retinopatía diabética, diabetes mellitus, hernia de disco, prolapso de disco, anemia hemolítica inmune inducida por drogas, endometriosis, endoftalmitis, episcleritis, eritema multiforme, eritema multiforme mayor, penfigoide gestacional, síndrome de Guillain-Barre (GBS), fiebre del heno, síndrome de Hughes, enfermedad de Perkinson idiopática, pneumonía intersticial idiopática, alergia mediada por IgE, anemia hemolítica inmune, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria infecciosa ocular, enfermedad inflamatoria desmielinizante, enfermedad inflamatoria del corazón, enfermedad inflamatoria del riñón, IPF/UIP, iritis, queratitis, queratoconjuntivitis seca, enfermedad de Kussmaul o enfermedad de Kussmaul-Meier, parálisis de Landry, histiocitosis de las células de Langerhans, *Livido reticularis*, poliangitis microscópica con degeneración macular, morbus Bechterev; trastorno neuronal motor, penfigoide de la membrana mucosa, insuficiencia multiorgánica, síndrome mielodisplásico, miocarditis, trastornos de las raíces nerviosas, neuropatía, hepatitis no-A no-B, neuritis óptica, osteolisis, JRA pauciarticular, enfermedad oclusiva arterial periferica (PAOD), enfermedad vascular periferica (PVD), enfermedad arterial periferica (PAD), flebitis, poliarteritis nodosa (o periarteritis nodosa), policondritis, polimialgia reumática, poliosis, JRA Poliarticular, síndrome de deficiencia poliendócrina, polimiositis, síndrome de post-bomba, parkinsonismo primario, cáncer de próstata y rectal y formas malignas hematológicas (leucemia y linfoma), prostatitis, aplasia de glóbulos rojos pura, insuficiencia adrenal primaria, neuromielitis óptica recurrente, restenosis, enfermedad cardíaca reumática, SAPHO (sinovitis, acne,

pustulosis, hiperostosis y osteitis), esclerodermia, amiloidosis secundaria, pulmón de shock, escleritis, ciática, insuficiencia adrenal secundaria, enfermedad del tejido conectivo asociada a siliconas, dermatosis de Sneddon-Wilkinson, espondilitis anquilosante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, arteritis temporal, retinitis toxoplásmica, necrólisis epidérmica tóxica, mielitis transversa, TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral), reacción alérgica de Tipo 1, diabetes de Tipo II, urticaria, pneumonía intersticial usual (UIP), conjuntivitis vernal, retinitis viral, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (síndrome VKH), degeneración macular húmeda, o cicatrización de heridas.

61. El método de acuerdo con la reivindicación 60, CARACTERIZADO PORQUE dicha administración al sujeto comprende parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarticular, intrabronquial, intraabdominal, intracapsular, intracartilaginoso, intracavitario, intraventricular, intracerebeloso, intracerebroventricular, intracolónico, intracervical, intragástrico, intrahepático, intramiocárdico, intraóseo, intrapélvico, intrapericardíaco, intraperitoneal, intrapleural, intraprostático, intrapulmonar, intrarrectal, intrarrenal, intrarretinal, intraespinal, intrasinovial, intratorácica, intrauterino, intravesical, bolo, vaginal, rectal, bucal, sublingual, intranasal y transdérmico.

.

62. Un método para generar una proteína de unión capaz de unir dos antígenos, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de

a) obtener un primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, capaz de unirse a un primer antígeno;

b) obtener un segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, capaz de unirse a un segundo antígeno;

c) construir

(i) una cadena de polipéptidos que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada obtenido a partir de dicho primer anticuerpo parental o un fragmento de unión al antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada obtenido a partir de dicho segundo anticuerpo parental o un fragmento de unión al antígeno del mismo;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 es una región Fc, y

(X1)n es (X1)0 o (X1)1; y

(X2)n es (X2)0 o (X2)1;

(ii) una cadena de polipéptidos que comprende VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, en donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana obtenido a partir de dicho primer anticuerpo parental o un fragmento de unión al antígeno del mismo;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana obtenido a partir de dicho segundo anticuerpo parental o fragmento de unión al antígeno del mismo;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector con la condición que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

(X1)n es (X1)0 o (X1)1; y

(X2)n es (X2)0 o (X2)1;

(iii) la primera y la segunda cadena polipeptídica, donde dicha primera cadena polipeptídica comprende un primer VD1-(X1)n-VD2-

C-(X2)n, donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada que se obtiene de dicho primer anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada que se obtiene de dicho segundo anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector, con la condición de que no sea CH1; y

X2 es una región Fc; y

donde dicha segunda cadena polipeptídica comprende un segundo VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana que se obtiene de dicho primer anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana que se obtiene de dicho segundo anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector, con la condición de que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc; y

en donde (X1)n es (X1)0 o (X1)1 y (X2)n es (X2)0 o (X2)1; o

(iv) cuatro cadenas polipeptídicas, donde dos cadenas polipeptídicas comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena pesada que se obtiene de dicho primer anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena pesada que se

obtiene de dicho segundo anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

C es un dominio constante de la cadena pesada;

X1 es un conector, con la condición de que no sea CH1; y

X2 es una región Fc; y

donde dos cadenas polipeptídicas comprenden VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, donde

VD1 es un primer dominio variable de la cadena liviana que se obtiene de dicho primer anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

VD2 es un segundo dominio variable de la cadena liviana que se obtiene de dicho segundo anticuerpo progenitor o de un fragmento de éste capaz de unirse al antígeno;

C es un dominio constante de la cadena liviana;

X1 es un conector, con la condición de que no sea CH1;

X2 no comprende una región Fc;

en donde (X1)n es (X1)0 o (X1)1 (X2)n es (X2)0 o (X2)1; y

e) expresar dicha primera, segunda, tercera y cuarta cadenas de polipéptidos de manera tal que se genera una inmunoglobulina de dominio variable dual capaz de unirse a dicho primer y dicho segundo antígeno;

en donde la proteína de unión tiene la capacidad de unirse a la IL-1β y a la IL-17.

63. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE los dominios variables de la cadena pesada VD1 y VD2 comprenden en forma independiente las SEQ ID N°: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44 y en donde los dominios variables de la cadena liviana VD1 y VD2 comprenden en forma independiente las SEQ ID N°: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

64. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, son un anticuerpo humano, un anticuerpo con injerto de CDR o un anticuerpo humanizado.

65. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, y dicho segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, son un fragmento Fab, un fragmento F(ab')2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos mediante un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste de los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, un fragmento dAb, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, un anticuerpo de una sola cadena y *diabodies*.

66. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, posee al menos una propiedad deseada exhibida por la proteína de unión.

67. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, posee al menos una propiedad deseada exhibida por la proteína de unión.

68. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc es una variante de la secuencia de la región Fc.

69. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE la región Fc es una región Fc de una IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgM, IgE o IgD.

70. El método de la reivindicación 66, CARACTERIZADO PORQUE dicha propiedad deseada es uno más parámetros de anticuerpo.

71. El método de la reivindicación 67, CARACTERIZADO PORQUE

dicha propiedad deseada es uno más parámetros de anticuerpo.

72. El método de la reivindicación 70, CARACTERIZADO PORQUE dichos parámetros de anticuerpo son especificidad del antígeno, afinidad por el antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento del epitope, estabilidad, solubilidad, eficacia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada con tejidos o unión al antígenortóloga.

73. El método de la reivindicación 71, CARACTERIZADO PORQUE dichos parámetros de anticuerpo son especificidad del antígeno, afinidad por el antígeno, potencia, función biológica, reconocimiento del epitope, estabilidad, solubilidad, eficacia de producción, inmunogenicidad, farmacocinética, biodisponibilidad, reactividad cruzada con tejidos o unión al antígenortóloga.

74. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una afinidad diferente que la afinidad con que dicho segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

75. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO PORQUE dicho primer anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho primer antígeno con una potencia diferente que la potencia con que dicho segundo anticuerpo parental, o una porción de unión al antígeno del mismo, se une a dicho segundo antígeno.

76. Un método para determinar la presencia de al menos un antígeno o un fragmento de éste en una muestra de prueba a través de un immunoensayo, CARACTERIZADO PORQUE el immunoensayo comprende poner en contacto la muestra de prueba con al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable,

donde la al menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, 24, 25 ó 55.

77. El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE también comprende

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el antígeno o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable se une a la proteína de unión o a un epitope en el antígeno o en un fragmento de éste al que no se une la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) detectar la presencia del antígeno o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la presencia del antígeno o de un fragmento de éste presenta una correlación directa con la señal que es generada por la marca detectable.

78. El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO PORQUE también comprende

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el antígeno o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable compite con el antígeno o con un fragmento de éste por la unión a la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) detectar la presencia del antígeno o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la presencia del antígeno o de un fragmento de éste presenta una correlación indirecta con la señal que es generada por la marca detectable.

79. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76-78, CARACTERIZADO PORQUE la muestra de prueba proviene de un paciente y el método también comprende diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, y donde, si el método también comprende evaluar la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, opcionalmente también comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente para mejorar la eficacia, según sea necesario.

80. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76-79, CARACTERIZADO PORQUE el método está adaptado a un sistema automatizado o a un sistema semi-automatizado.

81. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76-80, CARACTERIZADO PORQUE el método permite determinar la presencia de más de un antígeno en la muestra.

82. Un método para determinar la cantidad o la concentración de un antígeno o de un fragmento de éste en una muestra de prueba a través de un immunoensayo,

CARACTERIZADO PORQUE (a) en el immunoensayo se emplea al menos una proteína de unión y al menos una marca detectable y (b) el immunoensayo comprende comparar la señal generada por la marca detectable con un control o un calibrador que comprende el antígeno o un fragmento de éste,

donde el calibrador opcionalmente es parte de una serie de calibradores en la que cada calibrador difiere de los otros por la concentración del antígeno o de un fragmento de éste,

y donde la al menos una proteína de unión comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, 24, 25 ó 55.

83. El método de la reivindicación 82, CARACTERIZADO PORQUE también comprende

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el antígeno o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable se une a un epitope en el antígeno o en un fragmento de éste al que no se une la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) determinar la cantidad o la concentración del antígeno o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la cantidad o la concentración del antígeno o un fragmento de éste son directamente proporcionales a la señal que es generada por la marca detectable.

84. El método de la reivindicación 82, CARACTERIZADO PORQUE también comprende

(i) poner en contacto la muestra de prueba con la al menos una proteína de unión, donde la proteína de unión se une a un epitope en el antígeno o en un fragmento de éste, de manera tal que se forma un primer complejo;

(ii) poner en contacto el complejo con la al menos una marca detectable, donde la marca detectable compite con el antígeno o con un fragmento de éste por la unión a la proteína de unión, de manera tal que se forma un segundo complejo; y

(iii) determinar la cantidad o la concentración del antígeno o de un fragmento de éste en la muestra de prueba sobre la base de la señal generada por la marca detectable en el segundo complejo, donde la cantidad o la concentración del antígeno o de un fragmento de éste son indirectamente proporcionales a la señal que es generada por la marca detectable.

85. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82-84, CARACTERIZADO PORQUE la muestra de prueba proviene de un paciente y

el método también comprende diagnosticar, pronosticar o evaluar la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, y donde, si el método también comprende evaluar la eficiencia del tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente, opcionalmente también comprende modificar el tratamiento terapéutico/profiláctico en el paciente para mejorar la eficacia, según sea necesario.

86. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82-85, CARACTERIZADO PORQUE el método está adaptado a un sistema automatizado o a un sistema semi-automatizado.

87. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 82-86, CARACTERIZADO PORQUE el método permite determinar la presencia de más de un antígeno en la muestra.

88. Un conjunto de elementos para evaluar la presencia o la concentración de un antígeno o de un fragmento de éste en una muestra de prueba, CARACTERIZADO PORQUE comprende (a) instrucciones para evaluar la presencia del antígeno o de un fragmento de éste en la muestra de prueba y (b) al menos una proteína de unión que comprende la proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, 24, 25 ó 55.

89. La proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 25, CARACTERIZADA PORQUE los dominios variables de cadena pesada VD1 y VD2, si están presentes, comprenden, de forma independiente, tres CDR seleccionadas entre SEQ ID Nº 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44, y en donde los dominios variables de cadena liviana VD1 y VD2, si están presentes, comprenden, de forma independiente, tres CDR seleccionadas entre SEQ ID Nº 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

90. La proteína de unión de la reivindicación 1, 3, 6, ó 25, CARACTERIZADA PORQUE los dominios variables de cadena pesada VD1 y VD2, si están presentes, comprenden, de forma independiente, cuatro marcos seleccionados

entre SEQ ID Nº 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, ó 44, y en donde los dominios variables de cadena liviana VD1 y VD2, si están presentes, comprenden, de forma independiente, cuatro marcos seleccionados entre SEQ ID Nº 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43, ó 45.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 1016.56-304	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 11/46233	International filing date *(day/month/year)* 02 August 2011 (02.08.2011)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 03 August 2010 (03.08.2010)
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

☒ the international application in the language in which it was filed.

☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1A

☒ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

International application No.
PCT/US 11/46233

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☒ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☒ subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

GenCore 6.3: SEQ ID NOs: 1, 13-14, 21-22, 30-35 and 40-45

International application No.
PCT/US 11/46233

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 51-61 and 76-88
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+: claims 1, 2, 5, 8, 10, 11, 26-50, 89 and 90 directed to a binding protein comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain, VD2 is a second heavy chain variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1; wherein the binding protein is capable of binding a pair of antigens, wherein the pair of antigens comprises IL-1.beta. and IL-17; further wherein VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 30, 32; 34, 36, 38, 40, 42, or 44, and still further wherein X1 is selected from SEQ ID NOs: 1-28; wherein the first invention is limited to SEQ ID NOs: 30, 40 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

- Please see extra sheet for continuation -

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1, 2, 5-50, 89 and 90: limited to SEQ ID NOs: 30-35, 40-45, 1, 13, 21 and 22

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2011/046233 03.04.2012

International application No.
PCT/US 11/46233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07K 16/00 (2011.01)
USPC - 530/387.3; 388.23
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - C07K 16/00 (2011.01)
USPC - 530/387.3; 388.23

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 530/387.3; 388.23
(Text Search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubWEST (PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB) and Google Scholar
Search Terms: antibody, IL17, IL-17, IL-1b, IL1b, IL-1beta, IL1beta, immunoglobulin, parent antibody, parameter, dual, variable, bispecific, dissociation constant, conjugat$, crystalliz$, protein, carrier free, CHO, COS, sf9.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---- A	US 2009/0311253 A1 (GHAYUR et al.) 17 December 2009 (17.12.2009) SEQ ID NOs: 1, 13, 14, 21, 22, 70, 71; claim 6, 9, 10; para [0018], [0019], [0051], [0065], [0069], [0071]-[0078], [0080]-[0081], [0160], [0247]	1, 5-6, 8-23 and 26-50 ---------- 2, 7, 24-25 and 89-90
A	US 2008/0219971 A1 (SMITH et al.) 11 September 2008 (11.09.2008) SEQ ID NO: 34; para [0103]	2, 7, 24-25 and 89-90
A	US 2006/0246071 A1 (GREEN et al.) 02 November 2006 (02.11.2006) SEQ ID NO: 662	7, 24-25 and 89-90
A	US 2007/0071675 A1 (WU et al.) 29 March 2007 (29.03.2007) SEQ ID NO: 9	7, 24-25 and 89-90
A	US 6,699,473 B2 (RAISCH et al.) 02 March 2004 (02.03.2004) SEQ ID NO: 2	7, 24-25 and 89-90
A	US 2008/0118506 A1 (AN et al.) 22 May 2008 (22.05.2008) SEQ ID NO: 9	7, 24-25 and 89-90
A	US 7,202,343 B2 (GUDAS et al.) 10 April 2007 (10.04.2007) SEQ ID NO: 36	7, 24-25 and 89-90
A	US 7,566,772 B2 (GREEN et al.) 28 July 2009 (28.07.2009) SEQ ID NO: 92	7, 24-25 and 89-90
A, P	US 2010/0266531 A1 (HSIEH et al.) 21 October 2010 (21.10.2010) SEQ ID NO: 389, 403, 675, 725	7, 24-25 and 89-90
A, P	US 2011/0142761 A1 (WU et al.) 16 June 2011 (16.06.2011) SEQ ID NO: 30.	7, 24-25 and 89-90

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 March 2012 (21.03.2012)	03 APR 2012
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

International application No.
PCT/US 11/46233

Continuation of Box III: Lack of Unity of Invention

Groups II+: claims 3-5, 8, 10, 11, 26-50, 89 and 90, directed to a binding protein comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain, VD2 is a second light chain variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1; wherein the binding protein is capable of binding a pair of antigens, wherein the pair of antigens comprises IL-1.beta. and IL-17; further wherein VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 or 45; and still further wherein X1 is selected from SEQ ID NOs: 1-26; wherein the first invention is limited to SEQ ID NO: 31 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

Groups III+: claims 6-50, 89 and 90, directed to a binding protein comprising first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises a first VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein: VDI is a first heavy chain variable domain; VD2 is a second heavy chain variable domain; C is a heavy chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein said second polypeptide chain comprises a second VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n,
wherein: VDI is a first light chain variable domain; VD2 is a second light chain variable domain; C is a light chain constant domain; X1 is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; wherein n is 0 or 1, wherein the binding protein is capable of binding a pair of antigens,
and wherein said pair of antigens comprises IL-1.beta. and IL-17; further wherein the VD1 and VD2 heavy chain variable domains independently comprise SEQ ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42 or 44; wherein the VD1 and VD2 light chain variable domains independently comprise SEQ ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 or 45; and still further wherein X1 is selected from SEQ ID NOs: 1-26; wherein the first invention is limited to SEQ ID NOs: 30, 31, 40, 41 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

Groups IV+ claims 62-75, directed to a method for generating a binding protein capable of binding two antigens comprising the steps of: a) obtaining a first parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a first antigen; b) obtaining a second parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a second antigen; c) constructing: (i) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 is an Fc region; and n is 0 or 1; (ii) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and n is 0 or 1; (iii) first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises a first VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X 1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein said second polypeptide chain comprises a second VDI-(XI)n-VD2-C(X2)n, wherein VDI is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and wherein n is 0 or 1; or (iv) four polypeptide chains, wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)nVD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)n-VD2-C-X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; wherein n is 0 or 1; and e) expressing said first, second, third and fourth polypeptide chains such that a Dual Variable Domain Immunoglobulin capable of binding said first and said second antigen is generated wherein the binding protein is capable of binding IL-1.beta. and IL-17; further wherein the heavy chain VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, or 44; the light chain VD1 and VD2 independently comprise SEQ ID NOs: 31, 33, 35, 37, 39, 41, 43 or 45; wherein the first invention is limited to SEQ ID NOs: 30, 31 and SEQ ID NO: 1 (Applicants may opt to have additional sequences searched by specifying the SEQ ID NO: and paying an additional invention search fee for each sequence).

The inventions listed as Groups I+ - IV+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:
The special technical features of the claims of Groups I+ through IV+ are listed above. The common technical elements of the Groups is that they are related to binding proteins comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first variable domain, VD2 is a second variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1; wherein VD1 and VD2 may comprise light or heavy chain variable domains. The common technical elements of the above Groups do not represent an improvement over the prior art of US 2009/0311253 A1 to Ghayur et al., which discloses "a binding protein comprising a polypeptide chain, wherein the polypeptide chain comprises VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first variable domain, VD2 is a second variable domain, C is a constant domain, X1 represents an amino acid or polypeptide, X2 represents an Fc region and n is 0 or 1. In an embodiment the VD1 and VD2 in the binding protein are heavy chain variable domains...C is a heavy chain constant domain" (para [0013]), wherein the polypeptide is capable of binding Il-1.beta. and IL-17 (IL-17A) (para [0019]); further wherein at least one VD1 or VD2 comprises SEQ ID NO: 30 (SEQ ID NO: 70; claim 2); and at least one VD1 or VD2 comprises SEQ ID NO: 31 (SEQ ID NO: 71; claim 4). and wherein X1 may comprise SEQ ID NO: 1 (SEQ ID NO: 1; para [0013]).

- Please see next extra sheet -

International application No.
PCT/US 11/46233

Continuation of: First Extra Sheet: Box III: Lack of Unity of Invention

Ghayur further discloses "In another embodiment the binding protein of the invention is a DVD-Ig capable of binding two antigens comprising four polypeptide chains, wherein, first and third polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein, VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from a first parent antibody or antigen binding portion thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from a second parent antibody or antigen binding portion thereof; C is a heavy chain constant domain; (X1)n is a linker with the proviso that it is not CH1, wherein the (X1)n is either present or absent; and (X2)n is an Fc region, wherein the (X2)n is either present or absent; and wherein second and fourth polypeptide chains comprise VD1-(X1)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain obtained from a first parent antibody or antigen binding portion thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from a second parent antibody or antigen binding portion thereof; C is a light chain constant domain; (X1)n is a linker with the proviso that it is not CH1, wherein the (X1)n is either present or absent; and (X2)n does not comprise an Fc region, wherein the (X2)n is either present or absent" (para [0066]), further wherein, as above, the VD1 and VD2 heavy chain variable domains may independently comprise SEQ ID NOs: 30 (SEQ ID NO: 70; claim 2), and the VD1 and VD2 light chain variable domains may comprise SEQ ID NO: 71 (SEQ ID NO: 71; claim 4), and wherein the binding protein may bind IL-1.beta. and IL-17 (para [0019]).

Finally, Ghayur'253 does not explicitly teach a method for generating a binding protein capable of binding two antigens comprising the steps of: a) obtaining a first parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a first antigen; b) obtaining a second parent antibody or antigen binding portion thereof, capable of binding a second antigen; c) constructing: (i) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VD1-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 is an Fc region; and n is 0 or 1; (ii) a polypeptide chain, wherein said polypeptide chain comprises VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein; VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and n is 0 or 1; (iii) first and second polypeptide chains, wherein said first polypeptide chain comprises a first VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X 1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein said second polypeptide chain comprises a second VDI-(XI)n-VD2-C(X2)n, wherein VDI is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; and wherein n is 0 or 1; or (iv) four polypeptide chains, wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)n-VD2-C-(X2)n, wherein VD1 is a first heavy chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second heavy chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a heavy chain constant domain; X1 is a linker with the proviso that it is not CH1; and X2 is an Fc region; and wherein two polypeptide chains comprise VDI-(XI)n-VD2-C-X2)n, wherein VD1 is a first light chain variable domain obtained from said first parent antibody or antigen binding fragment thereof; VD2 is a second light chain variable domain obtained from said second parent antibody or antigen binding fragment thereof; C is a light chain constant domain; XI is a linker with the proviso that it is not CH1; X2 does not comprise an Fc region; wherein n is 0 or 1; and d) expressing said polypeptide chains; such that a binding protein capable of binding said first and said second antigen is generated. However, a closely related application, US 2010/0074900 A1 to Ghayur, which similarly teaches bispecific antibodies comprising chains having the same construction as above (para [0014]) and also capable of binding IL-1.beta and IL-17a (para [0020]) discloses the additional limitations above (para [0046], [0047]). It would have been obvious to a person skilled in the art to use the methods for building a multi-chain antibody taught by Ghayur'900 to form antibodies capable of specifically binding to both IL-1.beta. and IL-17, as taught by Ghayur'253 in order to increase the binding capacity of the individual molecules administered.

Therefore, the inventions of Groups I+ to IV+ lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-02-13
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/00

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC**

(72) Inventor(es): GHAYUR, Tariq, LIU, Junjian e ISAKSON, Peter C.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/370,269	03-08-10	US
	61/377,134	26-08-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-03-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-08-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/046233***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***09-02-12***
No. Publicación: ***WO 2012/018790 A4***

(54) Titulo**: INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Proteínas de unión multivalentes y multiespecíficas diseñadas, métodos para elaborarlas y sus usos en la prevención, el diagnóstico y/o el tratamiento de enfermedades.

Sector: Industria biotecnológica, preparaciones médicas que contienen inmonuglobulinas con dominio variable dual útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias agudas y cronicas.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-02-13
(51) Clasificación Internacional: C07K 16/00

(71) Solicitante(s): **ABBVIE, INC**

(72) Inventor(es): GHAYUR, Tariq, LIU, Junjian e ISAKSON, Peter C.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) ***No. Prioridad***	(32) ***Fecha***	(33) ***País***
	61/370,269	03-08-10	US
	61/377,134	26-08-10	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 03-03-13
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 02-08-11
No. de solicitud: ***PCT/US2011/046233***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***09-02-12***
No. publicación: ***WO 2012/018790 A4***

(54) Titulo: **INMUNOGLOBULINAS CON DOMINIO VARIABLE DUAL Y USOS DE LAS MISMAS.**